

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 345

**ETUDE DEMOGENETIQUE
DE LA MALADIE DE RENDU-OSLER
(A propos de 21 familles atteintes de la maladie
et originaires de la région d'Oyonnax - AIN)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marie GRUMEL

né le 2 Juin 1949

à LYON 3^e (Rhône)

29

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 345

**ETUDE DEMOGENETIQUE
DE LA MALADIE DE RENDU-OSLER**

**(A propos de 21 familles atteintes de la maladie
et originaires de la région d'Oyonnax - AIN)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marie GRUMEL

né le 2 Juin 1949

à LYON 3^e (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1978 - 1979

ETUDE DÉMOGÉNETIQUE
DE LA MALADIE DE REYND-DELEN

(A propos de 21 familles atteintes de la maladie
et originaires de la région d'Oyonnax - Ain)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marie GRUMET

né le 2 Juin 1948

à LYON 3 (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Mr le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Mr le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant.

Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Mr le Professeur B. SALLE
ALEXIS-CARREL - Directeur : Mr le Professeur C. GIROD
SUD-OUEST - Directeur : Mr le Professeur J.M. ROBERT
LYON-NORD - Directeur : Mr le Professeur J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences Agrégé,

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S

Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Professeur R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences Agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A MA MÈRE

Son amour maternel est incommensurable. Qu'elle trouve
ici le modeste témoignage de mon affection.

A MON PÈRE

Tout d'abord je tiens à remercier
l'œuvre transmise par le souvenir de ceux qui
l'ont créée.

A MA FEMME

A MES AMIS

Tout est en fait de la vie.

Examineurs de la Thèse

Président : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. GILLY

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. HAGUENAUER

Monsieur le Professeur Agrégé R. TETE

Monsieur le Docteur H. PLAUCHU

A MA MERE

*Son amour maternel est incommensurable. Qu'elle trouve
ici le modeste témoignage de mon affection.*

A MON PERE

*Nous essayons sans y parvenir de ressembler à
l'image transmise par le souvenir de ceux qui
l'ont connu.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Ils sont le sel de la vie.

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT.

Nous avons eu le privilège d'avoir été externe dans son service. Il nous a initié aux joies et aux difficultés de la Génétique.

Qu'il trouve ici nos remerciements et l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Nos Juges

Monsieur le Professeur R. GILLY

Nous n'avons pas eu la chance d'être externe dans son service. Mais l'enseignement qu'il nous a dispensé était empreint de sa grande clarté d'esprit.

Nous le prions d'accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé HAGUENAUER

Nous sommes heureux qu'il ait accepté d'être notre juge et nous le prions de croire à l'assurance de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé TETE

Nous avons pu apprécier au cours d'un semestre d'externat la diversité de son savoir et son refus des idées toutes faites.

Nous le prions de croire à notre reconnaissance et à notre respectueux attachement.

Au Docteur H. PLAUCHU

Nous avons l'orgueil de nous croire son ami.
Qu'il trouve ici tous nos remerciements pour
l'aide efficace qu'il nous a apporté dans ce
travail.

A Nos Maîtres dans les Hôpitaux de LYON.

- Monsieur le Professeur TOLOT
- Monsieur le Professeur VACHON
- Monsieur le Professeur ROBERT
- Monsieur le Professeur LATARGET
- Monsieur le Docteur TOURNIAIRE
- Monsieur le Docteur CHAPUIS

A Nos Maîtres de l'Internat de l'Hôpital St Joseph

- Monsieur le Docteur DALMAIS
- Monsieur le Docteur DECHAVANNE
- Monsieur le Docteur VAN STRATEN
- Monsieur le Docteur GONNET

Nous remercions particulièrement les Docteurs BOTELLI et ALLIGIER, les Maires et les Secrétaires de Mairie des communes de CHEZERY, des BOUCHOUX, de GIRON, d'ECHALLON, de BELLEYDOUX et de St GERMAIN de JOUX.

Sans eux, ce travail aurait été impossible.

INTRODUCTION

Le but de ce travail est double :

1°/ A partir de la thèse de J.P. MANIPOUD (1962), faire un rappel sur la maladie de RENDU-OSLER en insistant sur les données nouvelles en particulier les formes viscérales, la pathogénie et le traitement.

2°/ Confirmer et préciser l'existence d'un foyer endémique dans la région d'OYONNAX en étudiant 21 familles habitant dans deux vallées du Bas Jura.

Nous nous proposons de suivre le plan suivant :

1ère Partie

- Historique
- Etiologie
- Anatomo-pathologie
- Etude clinique :
 - . Période de Latence
 - . Période hémorragique
 - . Période d'Angiomatose Hémorragique
 - . Période d'Anémie.
- Formes cliniques
 - . F. Frustes
 - . F. de l'enfant
 - . F. compliquées
- Diagnostic
- Etude Génétique
- Pathogénie
- Traitement

2ème Partie

- Le Matériel et le Principe de l'Etude
- Les résultats
 - . Sa localisation géographique
 - . Les 21 généalogies
 - . La recherche d'un ancêtre commun
- Que faut-il penser de ces résultats.

LA 1ère PARTIE

HISTORIQUE

SUTTON en 1864 puis BALINGTON (2) en 1867 ont décrit, les premiers, des hémorragies nasales familiales.

RENDU (44) en 1892 signale l'existence des télangiectasies cutanées et muqueuses - 10 ans après en 1901, OSLER (39) affirme l'origine vasculaire des saignements, EAST en 1926 puis STEPHENS (13) et HODGSON (18) ont précisé les caractères génétiques.

Les localisations viscérales déjà évoquées par OSLER ont fait l'objet de nombreux travaux et publications surtout depuis 1960 : synthèse de toutes les malformations cérébrales faites par BOCZKO en 1964. La pathogénie fut discutée par KISSEL (22) et par VAN BOGAERT (60) d'une part et par CROIZAT (10) d'autre part.

ETIOLOGIE

Le caractère héréditaire de l'affection, caractère décrit par les premiers auteurs, est maintenant définitivement établi et relié à l'existence d'un gène pathologique dans le patrimoine chromosomique de l'individu. Les deux sexes sont atteints de façon égale.

La fréquence est difficile à estimer : pas de dépistage possible à la naissance, existence de formes frustes. D'après Mc KUSSICK (30), elle serait de l'ordre de 1 à 2 pour 100.000. Pour WINTROBE (64), cette fréquence est plus élevée dans les races anglo-saxonnes que dans les races latines. La maladie semble rare chez les Israelites et exceptionnelle chez les Noirs. A noter cependant la publication de BRYAN (5) sur une famille de Noirs.

ANATOMO - PATHOLOGIE

En microscopie simple, les télangiectasies cutanées sont des cavités très élargies, des lacs sanguins situés dans les couches papillaires et sous-papillaires du derme. La paroi de ces cavités est très mince, faite de cellules endothéliales aplaties dont le noyau contient des inclusions denses. La membrane élastique est dégénérée ou peu développée. La couche musculaire est aplasiée.

COHN et ROSENTHAL (8) insistent sur l'altération du tissu conjonctif qui sépare les lacs sanguins. Il n'y a pas en particulier de tissu conjonctif dans l'espace cellulaire périvasculaire.

COHN et ROSENTHAL ont constaté une dégénérescence du collagène et des fibres élastiques en dehors des lésions où siègent les télangiectasies.

En microscopie électronique spécialement étudiée par JAHNKE (19) et par HASHIMOTO (17). Les cavités dilatées sont identifiées comme des veinules de la couche supérieure de la sous-muqueuse.

Dans ces veinules, les cellules endothéliales aplaties sont jointes par un débord défectueux formé d'une expansion de cytoplasme. Les veinules atteintes montrent de nombreuses brèches endothéliales qui sont bouchées par des thrombus. Au sommet de ces brèches, des expansions intactes des cellules endothéliales sont présentes, suggérant qu'une séparation nette par glissement des expansions cytoplasmiques forme les brèches.

L'emploi de lanthane montre qu'il existe des ponts imperméables entre ces expansions. Par ailleurs, le lanthane passe souvent dans la lumière des cavités.

Le tissu conjonctif périvasculaire est aussi très modifié.

Pour HASHIMOTO, cette altération du tissu conjonctif peut être un facteur étiologique important car les veinules sont dépourvues d'autre support périvasculaire tel que des muscles lisses ou des fibres élastiques.

E T U D E C L I N I Q U E

La maladie de RENDU-OSLER se caractérise par son évolutivité. Cette évolution se fait en 4 étapes :

- 1°/ Une période de latence totale.
- 2°/ Une période hémorragique
- 3°/ Une période d'angiomatose hémorragique
- 4°/ Une période d'anémie liée à la répétition des saignements.

I - LA PERIODE DE LATENCE

Elle s'étend en général jusqu'à la puberté. Mais le début de la maladie peut être variable :

- dans l'enfance, enfant de 3 mois décrit par DOLOWITZ (13),
enfant de 7 ans par NEIMANN (38).
- début plus tardif vers 30 ou 40 ans.

Cet âge de début semble être constant, dans les familles que nous avons étudié, d'un individu à l'autre.
Pendant cette période, il est possible de faire le diagnostic par l'examen des muqueuses nasales, mais ceci uniquement en cas de notion familiale : examen des enfants de parents atteints ou examen des collatéraux.

II - LA PERIODE HEMORRAGIQUE

Elle est caractérisée par la présence des épistaxis qui de minimes et peu fréquentes deviennent abondantes et nombreuses.

Le rythme des épistaxis est variable pour chaque malade avec de nombreux facteurs déclenchants : mouchage, grattage, période prémenstruelle décrite par ABRAMI entre autres mais non retrouvée par MANIPOUD (31), infections rhinopharyngées, altitude, passage de l'air froid à l'air chaud, poussée d'H.T.A.

Ce rythme s'accroît avec l'âge et à cette augmentation de rythme s'ajoute une augmentation du volume des pertes de sang à chaque épistaxis.

III-- LA PERIODE D'ANGIOMATOSE HEMORRAGIQUE

Le début de cette période est assez tardif en général vers 30 ans. Les télangiectasies s'extériorisent progressivement et par poussées. Il s'agit de nodules réguliers saillant en tête d'épingle, arrondis, de couleur rougeâtre, s'effaçant à la vitropression.

Le nombre de ces télangiectasies est variable : d'une dizaine à une centaine. La localisation de ces télangiectasies est cutanée et muqueuse :

a) Cutanée

- en premier lieu, la tête : nez, joues, pourtour des lèvres en priorité mais aussi : oreilles, front, cuir chevelu.

- au niveau des membres : pulpe des doigts, région péri-unguéale. Une de nos malades (Famille I sujet IV₂) présente une localisation palmaire.

b) Muqueuse

- les fosses nasales

- la cavité buccale : langue, face interne des joues, gencives, palais.

L'atteinte des muqueuses digestives, bronchiques, des vaisseaux hépatiques et cérébraux expliquent les complications.

IV - LA PERIODE D'ANEMIE

La répétition des saignements quelle que soit leur origine (épistaxis bronchique ou digestive) entraîne la survenue d'une anémie hypochrome avec abaissement du nombre des globules rouges aux alentours de 3 M, s'accompagnant d'une baisse du taux de l'hémoglobine. La poïkilocytose est habituelle. La moëlle est riche avec hyperplasie de la série erythoblastique.

Dans tous les cas, il n'y a pas d'atteinte de la crase sanguine : temps de saignement, temps de HOWELL, taux de prothrombine, thrombo-élastogramme sont normaux. Il n'y a pas de déficit des facteurs de la coagulation.

Cette anémie chronique peut s'aggraver lors d'épisodes aigus avec chute des globules rouges en dessous de 2 M. nécessitant alors des transfusions de sang complet ou de concentré globulaire. Un des malades (Famille III sujet III₃) a reçu ainsi à l'hôpital d'Oyonnax une transfusion par mois pendant un an et demi. Une autre (Famille XVI sujet III₆) a reçu 3 concentrés globulaires depuis 2 mois.

LES FORMES CLINIQUES

I - LES FORMES FRUSTES

Elles sont assez nombreuses. Les plus classiques sont les formes télangiectasiques pures ou les formes hémorragiques.

Les plus intéressantes sont les formes viscérales qui passent le plus souvent inaperçues : découverte par angiographie en particulier.

Ces formes frustes permettent d'expliquer les faux "sauts de génération" que l'on retrouve dans certaines généalogies (Familles XIV et XXI)

II - LES FORMES DE L'ENFANT

Elles sont le plus souvent viscérales. Le rattachement à la maladie de Rendu-Osler se fait par l'enquête familiale.

Il a ainsi été décrit :

- une fistule artério-veineuse pulmonaire chez un enfant de 12 ans 1/2 par LECLERC (27).

Cet enfant présentait une cyanose périphérique, une dyspnée d'effort rattachées par la radiologie à l'existence d'une fistule artério-veineuse.

La maladie de Rendu-Osler est évidente car l'enfant présente deux angiomes et des épistaxis.

- Un anévrisme de l'artère spinale par MERRY (35) entraînant un syndrome médullaire.

- Une cirrhose hépatique par NEIMANN (38) chez un enfant de 7 ans.

III - LES FORMES COMPLIQUEES

Nous étudierons deux groupes distincts :

- les formes topographiques liées à l'existence de télangiectasies sur la plupart des muqueuses.

- les formes avec lésions viscérales associées.

A - LES FORMES TOPOGRAPHIQUES

1°/ Les localisations digestives

Ce sont les plus fréquentes. Les télangiectasies siègent essentiellement sur la muqueuse gastrique puis sur la muqueuse rectosigmoïdienne plus rarement sur le grêle.

Les hémorragies sont de caractère variable : soit massives et répétées, soit peu abondantes avec seulement réaction de WEBER positive. Elles peuvent entraîner une anémie aiguë ainsi que l'a montré UCHIAGAMA (59).

Deux faits sont intéressants à relever :

a) Dans 50 % des cas d'hémorragies digestives chez des malades porteurs de RENDU-OSLER certain, le diagnostic de l'origine de l'hémorragie est pour WILLIAMS et BRICK (1955) un diagnostic d'exception sans constatation formelle de télangiectasies sur la muqueuse digestive, en fibroscopie ou sur des clichés radiologiques après imprégnation radiologique.

Un de nos malades (Famille III sujet IV₁) âgé de 30 ans présente une anémie chronique aux alentours de 2,5 M. La réaction de WEBER isotopique est positive. Mais tous les examens pratiqués (Service du Pr VIALA) ont été négatifs : radiographies de l'estomac, transit du grêle, gastroscopie, laparoscopie ainsi qu'une artériographie du tronc coeliaque. La maladie de RENDU-OSLER est pourtant certaine chez ce malade : épistaxis, petit angiome sur la lèvre inférieure, caractère familial.

b) Il existe au contraire des cas où la manifestation digestive est le seul symptôme de la maladie : Mc CAFFERY (29), le diagnostic reposant alors sur la notion familiale.

2°/ Les localisations bronchiques

Elles sont connues depuis longtemps et elles se traduisent par des hémoptysies d'importance variable : du crachat hémoptoïque à l'exceptionnelle hémorragie foudroyante MOUNIER-KUHN (37) a décrit les premières télangiectasies pulmonaires vue en endoscopie : ectasies capillaires, angiomes stellaires, taches rubis isolées ou groupées en ilots de nombre variable.

Les nouveaux moyens d'investigation pulmonaire : fibroscopie angiographie sélective en particulier montrent que ces télangiectasies bronchiques sont relativement fréquentes, mais le plus souvent latentes.

3°/ Les localisations oculaires

Elles ont fait l'objet de nombreuses publications citons SZIGETI ZEVAL (51) et TIMIKOV (58).

Les lésions sont soit palpebroconjonctive, soit rétinienne

a) Au niveau des conjonctives, la découverte des angiomes se fait soit à la suite des classiques mais rares "larmes de sang" soit par examen systématique. Il est souvent nécessaire de retourner la paupière pour les mettre en évidence. CALMETTES (7).

b) Au niveau des rétines :

DAVIS (11) décrit en 1971 les diverses complications retrouvées dans la dizaine de cas de la littérature :

- tortuosités et dilatations des veines rétinienne
- hémorragies rétinienne
- télangiectasies des vaisseaux rétinien
- hémorragie du vitré
- dégénérescence colloïde déjà citée par CALMETTES (7)

EHLERS (14) pour sa part décrit 3 malades d'une même famille porteurs d'une angiopathie centrale de la rétine, avec des artérioles tortueuses, des capillaires ectasiques, des micro-anévrismes et des petites hémorragies rétinienne. Tout ceci apparaît très nettement à l'angiographie à la fluoresceine. Il rattache cette angiopathie à la maladie de Rendu-Osler, bien qu'aucun des 3 malades ne soit porteur d'autres stigmates de la maladie.

Pour lui, cette angiopathie ainsi que le syndrome de tortuosité artérielle rétinienne familiale ne sont qu'une manifestation localisée de la maladie de Rendu-Osler.

4°/ Les localisations nerveuses

Peu connues au moment de la thèse de MANIPOUD (31) des publications nombreuses ont concerné ces localisations. ANDRE (1) en particulier les a étudié et a ainsi décrit :

- des hémorragies méningées sous arachnoïdiennes ou **cérébroméningées**. Citons à ce propos le travail de SINDOU (47) sur 9 cas opérés d'hématomes intracérébraux et supratentoriaux dus à des malformations vasculaires ; certaines liées à l'existence d'une maladie de Rendu-Osler certaine. Rappelons aussi le travail récent de WALLE (62) sur les malformations vasculaires cérébrales dans le Rendu-Osler.

- des manifestations épileptiques
- des syndromes déficitaires en foyer
- des manifestations douloureuses à type d'algies de la face.

L'origine angiomateuse de ces manifestations, d'abord uniquement suspectée, a ensuite été affirmée par les études angiographiques, notamment celle de THOMAR (56) ; VON RAD (61) ayant décrit pour sa part, un cas de fistule carotidocaverneuse.

Ces études angiographiques ont permis de mettre en évidence l'existence de formes latentes. LAMBERT (24) et MENANTEAU (33).

Les angiomes peuvent également être médullaires entraînant, selon le niveau de l'atteinte, un syndrome de la queue de cheval, une paraplégie ou un syndrome du cône terminal. Pour DJINDJIAN (12), seulement 3 cas ont eu une sanction chirurgicale, pour toute la littérature mondiale.

5°/ Les localisations ORL autres que la muqueuse nasale

MANIPOUD avait retrouvé dans ces observations des localisations arythénoïdiennes et laryngées.

Un travail de PICARD (40) avec angiographie et essai de traitement par embolisation a montré l'existence de télangiectasies, au niveau des oreilles et des sinus frontaux entre autres, de taille variable (1 à 10 mn) avec un retour veineux précoce anormal.

6°/ Les localisations diverses

Nous avons classé dans ce chapitre, deux atteintes de la maladie qui ne sont pas dues à des télangiectasies mais qui ont un rapport avec elles :

a) Les anévrysmes des gros vaisseaux.

Ils se situent en général sur la crosse aortique ou sur l'aorte abdominale THOMAS (57) et MUGGIA (en 1964).

Des localisations plus rares ont été décrites artère hépatique par BEAN (3), artère splénique par MENANTEAU (33) et artère iliaque interne par BORMAN (en 1969).

b) Les localisations osseuses

Elles sont surtout vertébrales.

La structure histologique des vertèbres atteintes est analogue à celle des télangiectasies cutanées. Du point de vue clinique, les lombalgies sont le signe le plus courant et la radiographie est assez typique "en gateau de miel" sans atteinte des disques adjacents.

B - LES FORMES AVEC LESIONS VISCERALES ASSOCIEES

1°/ Les formes avec anévrysme artérioveineux pulmonaire (A.A.V.P.)

L'A.A.V.P. est une malformation rare mais dont le nombre de cas décrits dans la littérature augmente rapidement. Il entraîne un shunt droit gauche donc une cyanose chez un malade présentant, par ailleurs, une dyspnée parfois associée à des hémoptysies.

La radiographie simple du thorax affirme le diagnostic en montrant une image circulaire en plein champ pulmonaire, image plus ou moins homogène et reliée au hile par des trainées sinueuses. En radiocinéma, cette image peut être battante.

Pour Mc KUSSICK (30), 50 % des A.A.V.P. sont liés à l'existence d'une maladie de Rendu-Osler, GOMES (16), a ainsi étudié 35 cas d'A.A.V.P. chez des sujets atteints d'angiomatose hémorragique héréditaire.

L'A.A.V.P. peut même être le premier symptôme de la maladie : un cas décrit par RAUFT (43). La transmission héréditaire de l'A.A.V.P. qui avait été suspectée par HODGSON (18) en 1959 a été retrouvée par KIMURA (21) en 1974 qui décrit une mère et sa fille porteuses toutes les deux d'une maladie de Rendu-Osler et d'un A.A.V.P.

Une association intéressante sur le plan de la pathogénie a été publiée par KINDLER (20) : une malade porteuse de la triade suivante : A.A.V.P., neurofibromatose et maladie de Rendu-Osler.

2°/ Les formes hépatiques

L'atteinte hépatique dans l'angiomatose hémorragique héréditaire a été évoquée par OSLER lui-même. MARTINI (32) en 1959 a différencié les manifestations vasculaires de la maladie de Rendu-Osler de celles d'origine cirrhotique et a classé les atteintes hépatiques du Rendu-Osler en 3 rubriques :

- cirrhose avec télangiectasies hépatiques
- cirrhose sans télangiectasies hépatiques
- télangiectasies hépatiques sans cirrhose.

LAURENT (26) dans sa thèse note qu'il est impossible de dresser un tableau caractéristique de l'atteinte hépatique chez un malade porteur d'un RENDU-OSLER.

Les télangiectasies intra-hépatiques ont été visualisées angiographiquement par RANNIGER (42) et par THOMAS (55). Elles peuvent même atteindre le stade de l'angiome intra-hépatique diffus observations de TETE (53) ou de LEGER (28).

SUSSMAN (50) a décrit pour sa part un cas d'association de maladie de RENDU-OSLER avec un carcinome hépato-cellulaire et dégénérescence hépatocérébrale. Il ne précise pas si il existait des télangiectasies intra-hépatiques.

Ces formes hépatiques s'accompagnent souvent de syndrome de RAYNARD sévère évoluant vers la sclérodactylie et à ce stade, nous le verrons, le diagnostic avec le C.R.S.T. syndrome est difficile.

Par ailleurs de nombreux auteurs ont publié des cas de réactions immunologiques positives chez des malades porteurs d'une maladie de RENDU OSLER avec atteinte hépatique. Nous verrons, dans le chapitre pathogénie, qu'il est possible d'évoquer alors une cause immune à la maladie.

3°/ Les localisations spléniques

Elles passent, malgré leur fréquence, très souvent inaperçues. Elles entraînent, lorsqu'elles se manifestent des douleurs abdominales, une hypertension portale. Parfois il est possible d'entendre un souffle dans l'hypochondre gauche.

L'angiographie montre des télangiectasies multiples.

LE DIAGNOSTIC

A - LE DIAGNOSTIC POSITIF

- Il est très facile dans la plupart des cas notamment au stade d'angiomatose confirmée. La triade : épistaxis, facteur familial, angiomes cutanéomuqueux est caractéristique.

- Il est plus difficile dans quelques cas :

+ les épistaxis isolées chez l'enfant peuvent avoir une origine congestive ou traumatique. Il faut rechercher l'existence d'un facteur héréditaire et faire un examen des muqueuses nasales.

+ les formes sans épistaxis : anémie chronique isolée, A.A.V.P. isolé, hémorragies digestives pures, cirrhose d'apparence isolée posent le problème le plus difficile. Là encore, une enquête familiale soigneuse aidera souvent.

B - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- 1°/ Parmi les angiomatoses, une seule peut poser un problème : le Blue rubber bled naevus. Les angiomes bleus, fermes et les hémorragies intestinales liées à l'angiomatose gastro-intestinale peuvent faire hésiter. Mais il n'y a pas d'épistaxis et la transmission familiale est différente : recessive autosomique.

- 2°/ Depuis 1964, WINTERBAUER (63) a individualisé au sein des sclérodermies le C.R.S.T. syndrome : Calcifications, maladie de RAYNAUD, Sclérodactylie et Télangiectasies. Les angiomes rencontrés dans le CRST ont été étudiés par THIERS (54). Leur localisation est un peu différente de celle du Rendu-Osler : décolleté et cou en premier. Pour HASHIMOTO (17), il n'y a pas de différence histologique entre les télangiectasies du C.R.S.T. syndrome et celles de la maladie de Rendu-Osler.

L'élément le plus caractéristique, pour différencier un C.R.S.T. syndrome d'un Rendu-Osler isolé sans notion familiale, est l'absence d'hémorragies dans le C.R.S.T. Mais la limite entre les deux est souvent imprécise au point que TETE (53) vient de publier récemment un article ayant pour titre : "Liens entre le C.R.S.T. syndrome et la maladie de Rendu-Osler."

- 3°/ MIKHAYLOV en 1974 (36) a décrit une famille du Sahara algérien se composant de 213 personnes réparties en 8 générations. 105 membres présentent des épistaxis répétées mais aucune télangiectasie cutanéomuqueuse n'est retrouvée. Le début de la maladie est précoce, souvent dans la première enfance.

La transmission est dominante autosomique avec parfois un saut d'une ou plusieurs générations.

L'auteur nomme cette nouvelle entité nosologique et génétique : épistaxis récidivante héréditaire.

ETUDE GENETIQUE

STEPHENS (13) a été un des premiers à mettre en évidence le caractère dominant de la transmission de la maladie de RENDU OSLER ; il a en effet étudié une famille de Mormons sur 6 générations avec 83 personnes atteintes sur 491 examinées.

MANIPOUD (31) pour sa part a introduit la notion de foyer endémique en particulier un dans la région d'Oyonnax 10 familles originaires de cette région sur 32 familles étudiées dans sa thèse.

1°/ Le mode de transmission

La maladie de RENDU OSLER est liée à l'existence chez les malades d'un gène pathologique situé sur un de leurs chromosomes ; le numéro de ce chromosome est encore inconnu.

Ce gène pathologique est dominant par rapport au gène normal. Selon les lois de MENDEL, 50 % des enfants d'une fratrie doivent donc être touchés ; mais en réalité le hasard fait que dans une fratrie, on peut trouver de 0 à 100 % de sujets atteints.

La double dose, c'est à dire la présence sur les 2 chromosomes du gène pathologique semble être létale. SNYDER et DOAN (48) d'une part, STEIGER (49) d'autre part ont décrit 2 familles où le père et la mère étaient atteints avec survenue alors de mort in-utéro ou de mort périnatale dans un tableau d'angiomatose diffuse pour les enfants de ces 2 couples.

La pénétrance de la maladie est voisine de 100 % d'après les études des arbres généalogiques.

L'expressivité est variable tant d'une famille à l'autre que d'un individu à un autre individu de la même famille. Mais il est difficile de juger l'action du milieu : éthylisme en particulier.

2°/ Le Conseil Génétique

a/ En cas de notion familiale

- à chaque naissance un sujet atteint a un risque sur deux de donner vie à un enfant atteint.

- un descendant sain d'un sujet atteint aura toute sa descendance saine sauf en cas de mariage éventuel avec un sujet atteint.

b/ En présence d'un cas isolé

Il faut expliquer au malade qu'il s'agit d'une mutation de "novo". Ceci n'est pas exceptionnel car le taux de mutation serait d'après MAC KUSSICK (30) de 2 à 3 x 10⁻⁶

Les risques sont alors identiques à ceux décrits lors d'une atteinte familiale.

3°/ Les marqueurs génétiques

Ils devraient nous permettre de mettre en évidence le chromosome qui porte le gène de la maladie de RENDU-OSLER.

Autrefois un linkage avec le système ABO avait été suspecté mais il a été infirmé depuis.

Une étude sur le système HLA d'une famille de RENDU-OSLER de la région de NANCY peut ouvrir de nouveaux horizons :

KISSEL (23) et son équipe ont trouvé l'haplotype HLA A₂ B_{W17} chez 5 sujets atteints de la maladie et chez seulement 2 des autres membres non atteints d'une famille nancéienne.

Deux hypothèses peuvent expliquer cette association :

a) le gène de la maladie de RENDU-OSLER est à rattacher à l'haplotype HLA A₂ B_{W17} et la maladie de RENDU OSLER serait une maladie à processus immunologique.

Peu d'arguments sont en faveur de cette hypothèse si ce n'est la présence, chez certains malades ayant une atteinte hépatique associée à un RENDU OSLER, de réactions immunologiques positives avec augmentation des IgM ou des IgA COSENTINO (9).

b) Le gène de la maladie de RENDU-OSLER est porté par le chromosome 6 sur lequel sont situés les loci des gènes HLA. Dans cette hypothèse, les loci HLA et RENDU-OSLER seraient très proches l'un de l'autre et lors de la meiose, il y aurait transmission simultanée.

Cette seconde hypothèse nous semble plus probable d'autant plus qu'un typage HLA chez une malade de LAURENT (26) a donné deux haplotypes différents A₃ B₇ / A₁₁ B_{W35} "de ceux de NANCY".

Pour la vérifier, il serait facile de typer tous les membres d'une de nos familles et de voir si un haplotype identique est retrouvé chez les membres porteurs de la maladie de RENDU-OSLER.

LA PATHOGENIE

Plusieurs hypothèses ont tenté d'éclairer la pathogénie de la maladie de RENDU-OSLER.

Les étiologies toxiques, endothélio-plasmatisque, hépatogène et endocrinienne ont toutes été évoquées puis rejetées totalement ou partiellement.

Il reste deux hypothèses concurrentes :

1°/ La théorie dysplasique, soutenue par KISSEL (22) et par ANDRE (1), classe la maladie de RENDU-OSLER au sein des phacomatoses angiomateuses. Elle permet d'expliquer les lésions des fibres élastiques ou du tissu conjonctif en dehors et à distance des télangiectasies. Mais le début de la maladie à des âges très différents est plus difficile à interpréter.

2°/ La théorie lyonnaise soutient depuis les travaux de TERRACOL (52) que la dilatation ectasique est due à une anomalie fonctionnelle ou anatomique des anastomoses artérioveineuses que constituent les glomi neuromyo-artériels.

Cette hypothèse de TERRACOL permet de faire, ainsi que le dit CROIZAT (10), de la maladie de RENDU-OSLER à la fois une affection de système et une affection de l'anastomose artérioveineuse.

Le fait que la maladie de RENDU-OSLER est une affection de système permet d'autre part d'envisager un lien entre les sclérodermies et la maladie de RENDU-OSLER.

Ce lien peut être double :

a) Certains auteurs en particulier MERLER (34) admettent que la sclérodermie est une vasculopathie.

b) Il a été retrouvé dans des associations entre atteinte hépatique et sclérodermies d'une part, et dans des associations entre atteinte hépatique et RENDU-OSLER d'autre part, des réactions immunologiques positives dans le sérum des malades en particulier présence d'Ig G ou d'Ig M.

Les travaux les plus importants sont :

- pour l'association avec une sclérodermie ceux de BUFFET et HUSSON (6) et ceux de REYNOLDS (45)

- pour l'association avec une maladie de RENDU-OSLER ceux de COSENTINO, BERTRAND et TETE (9).

Chez la malade décrite par ces auteurs, il existait en particulier des anticorps antimuscles lisses, mais le taux des dosages est variable dans le temps.

Ce lien entre sclérodermie et maladie de RENDU-OSLER fait évoquer par LAURENT (26) un processus immun commun à l'atteinte vasculaire et à l'atteinte hépatique de la maladie de RENDU-OSLER.

Ce processus immun, si il existe, permet d'expliquer facilement la période de latence entre la naissance et le début de la maladie.

Enfin la liaison avec le système HLA, évoqué dans l'étude génétique, entre dans le cadre d'une maladie à processus immun.

LE TRAITEMENT

Nous n'étudierons dans ce chapitre que le traitement spécifique des épistaxis ; les autres localisations télangiectasiques nécessitent en effet une thérapeutique propre à la spécialité concernée.

Signalons cependant que des médicaments à visée générale ont été essayés pour éviter la prolifération des télangiectasies. La vitaminothérapie et l'hormonothérapie ont eu chacune leurs adeptes, mais le résultat thérapeutique est peu satisfaisant.

I - LES TRAITEMENTS MEDICAUX

A/ LES HEMOSTATIQUES LOCAUX

Ils sont connus depuis longtemps : tampons de gélatine imprégnés de thrombose, mèche, doigtier de baudruche, gel...

B/ LE TRAITEMENT LOCAL PAR DESTRUCTION DES TELANGIECTASIES

1°/ La cautérisation et l'électrocoagulation ne donnent que des résultats partiels : la reprise des saignements est assez rapide.

L'emploi plus récent de la cryothérapie a apporté un mieux sensible mais il n'est pas conseillé de la répéter à des intervalles trop rapprochés.

2°/ Les agents physiques

- La radiothérapie d'intensité variable a donné quelques bons résultats.

- La curiéthérapie dont le schéma d'emploi a été codifié par PIERQUIN (41) avec utilisation de fils d'or radio-actifs a eu son succès dans les années soixante. Mais les résultats ne sont que temporaires : 3 ans en moyenne pour Mme BLANCHET-CAPLOT (4).

De plus le délabrement nasal est souvent tel qu'il interdit par la suite toute intervention chirurgicale.

II - LA CHIRURGIE

1°/ La ligature artérielle

A priori séduisante, cette technique est d'utilisation restreinte car pour être efficace la ligature doit être bilatérale et complète. Or la vascularisation des formes nasales est complexe avec en particulier une double origine : carotide externe et carotide interne.

2°/ La résection muqueuse suivie de greffe

SAUNDERS (46) en 19 est le premier à avoir utilisé cette méthode qui fut reprise ensuite par GIGNOUX M. (15).

L'incision est paralatérale nasale suivie d'une exérèse de la muqueuse septale et du plancher.

La greffe est prélevée sur la face externe de la cuisse et fixée contre la cloison.

Les suites sont simples ce qui explique que des malades âgés peuvent être opérés.

Un des malades âgé de 78 ans Famille n° IX sujet n° IV₂ a ainsi été opéré par le Professeur M. GIGNOUX.

Les résultats sont en général bons. Le rejet de la greffe est rare et se manifeste dans les premiers jours après l'intervention.

Le plus souvent, il n'est pas nécessaire de faire une intervention bilatérale, les saignements de l'autre narine n'ayant qu'une faible importance.

Ainsi 2 de nos malades ont été opérées : l'une à droite, l'autre à gauche, Famille n° XXI sujet n° IV₆ et Famille n° XV sujet n° III₅ avec résultats satisfaisants sans nécessité de bilatéraliser la greffe.

3°/ Une nouvelle thérapeutique est à l'essai

Il s'agit de l'embolisation des malformations vasculaires après cathétérisme sélectif du pédicule afférent.

Elle a permis d'exclure des angiomes difficilement extirpables, médullaires en particulier. DJINDJIAN (12).

LA 2ème PARTIE

Dans cette deuxième partie, nous allons étudier une localisation géographique de la maladie de RENDU-OSLER.

LE MATERIEL ET LE PRINCIPE DE L'ETUDE

MANIPOUD (31) avait retrouvé 10 familles originaires d'une région comprise dans un cercle de 25 km de rayon autour d'OYONNAX (figure 1).

A partir de cette première étude, notre travail s'est déroulé en 4 temps :

a) En un premier temps, recherche des dossiers de ces dix familles dans les différents hôpitaux lyonnais. 8 dossiers ont été retrouvés.

b) Dans un deuxième temps, nous avons écrit aux Médecins de la région concernée en particulier aux médecins O R L ou aux médecins généralistes ayant un service hospitalier. Ceux-ci, en particulier le Dr BOTELLI et le Dr ALLIGIER nous ont fourni 10 familles nouvelles.

c) Dans un troisième temps, nous sommes allés sur place interroger les familles déjà connues et faire leur arbre généalogique.

La visite de ces familles, des médecins installés à St GERMAIN DE JOUX et aux BOUCHOUX et le bouche à oreille nous ont encore fait connaître 9 familles.

d) Le dernier temps, le plus fastidieux mais non le moins intéressant a été celui de la recherche d'un ancêtre commun à toutes ces familles par l'étude des registres d'état civil dans les mairies des villages concernés.

LES RESULTATS

I - LA LOCALISATION GEOGRAPHIQUE

Les trois premiers temps de notre étude nous ont donc fourni 27 noms de familles atteintes de la maladie de RENDU-OSLER.

6 familles ont été éliminées de notre travail en raison soit d'un relatif éloignement géographique, soit de renseignements incomplets.

Les 21 familles restantes sont originaires pour 19 d'entre elles de deux vallées parallèles séparées par le dernier contrefort du Jura. Voir figure 2.

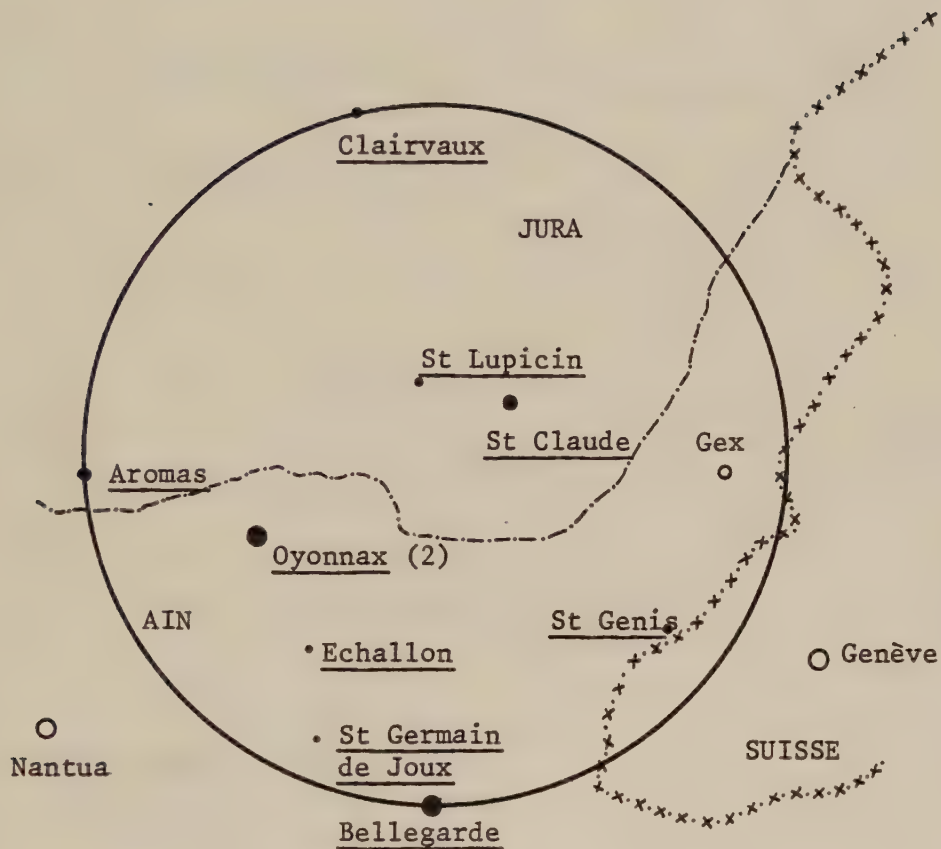
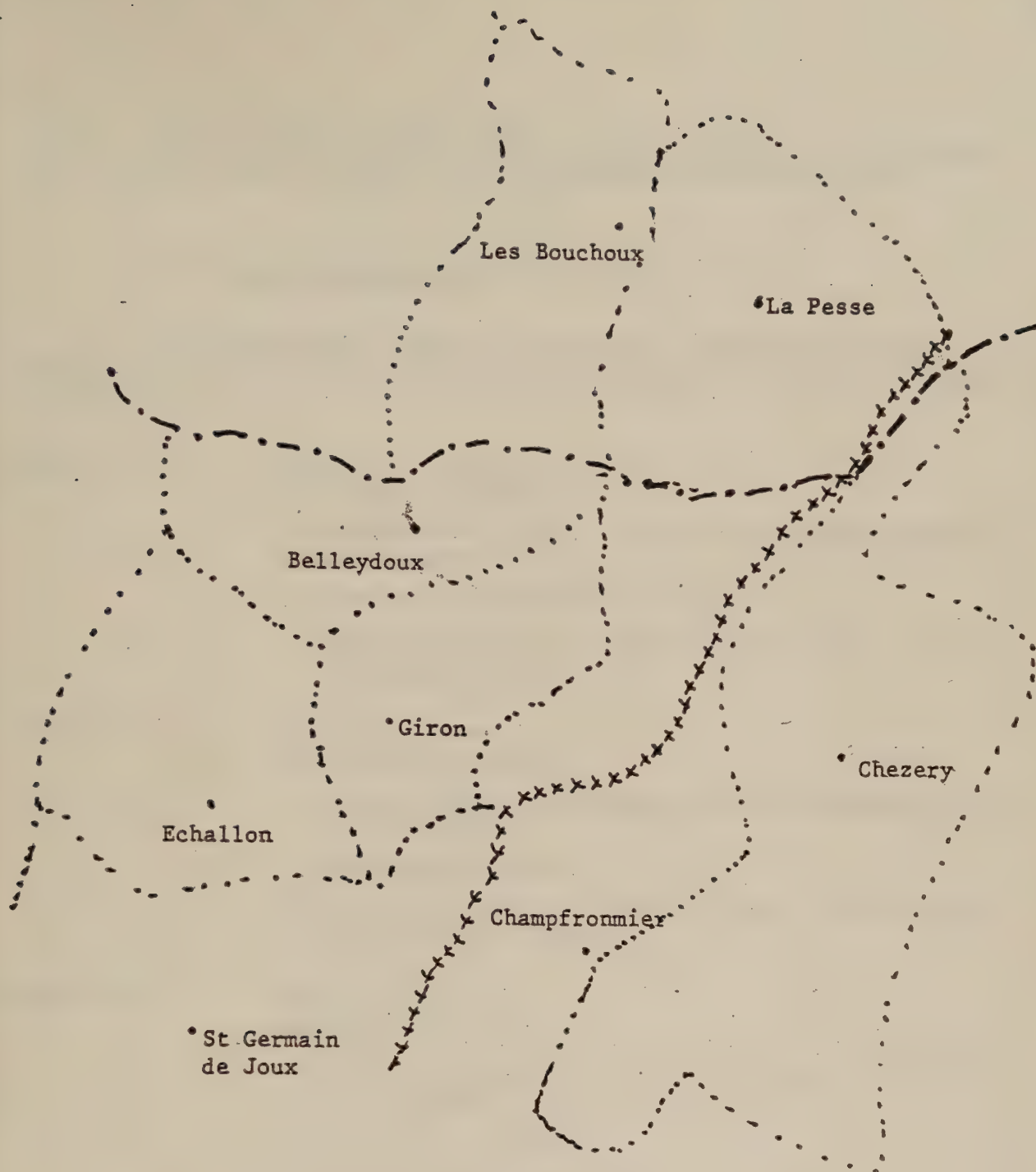


Figure 1 : Echelle 1/400.000. Dix familles atteintes de maladie de Rendu-Osler sont groupées dans un cercle de 25 km de rayon.



• Châtillon de Michaille

Figure 2 : Les 2 vallées

Echelle 1 : 100 000

xxx : La ligne des crêtes

... : Limite des communes

-.- : Limite du Département

● Bellegarde

Les deux autres familles interrogées à Oyonnax ont des origines dans ces deux vallées mais elles ne sont pas définitivement établies.

II - LES 21 GENEALOGIES

Pour chacune des familles interrogées, nous allons préciser le lieu d'origine, le nombre de sujets atteints et le nombre de générations connues par le propositus.

- FAMILLE I : Madame PRO - née VUI
Interrogée à Oyonnax
- . 5 générations connues - Pas de renseignement médical sur la première.
 - . 1 personne probablement atteinte
 - . Famille originaire de Chassal (Jura), sur la route de St Claude à Oyonnax.
- FAMILLE II : Madame FAL - née COT
Interrogée à Oyonnax
- . 3 générations connues mais aucun renseignement médical sur la première
 - . 3 personnes atteintes
 - . Famille originaire de Coyrière (Jura), sur la route du Bouchoux à St Claude
- FAMILLE III : Monsieur BUF
Interrogé à Oyonnax
- . 4 générations connues. Pas de renseignement médical sur la première
 - . 10 personnes atteintes
 - . Famille originaire de Giron
- FAMILLE IV : Madame DUR - née GRE
Interrogée aux Bouchoux
- . 4 générations connues - Pas de renseignement médical sur la première
 - . 6 personnes atteintes
 - . Famille originaire des Moussières

FAMILLE V : Madame VUI née COL
 Connue par MANIPOUD - Décédée depuis
 . 5 générations connues
 . 8 personnes atteintes
 . Famille originaire d'Echallon

Les Ascendants de François AYM (Sujet I₂) nous sont connus sur 3 générations ; ils sont tous originaires d'Echallon.

FAMILLE VI : Madame TOU - née ROU
 Interrogée à Bellegarde
 . 4 générations connues
 . 8 personnes atteintes
 . Famille originaire de Lancrans

FAMILLE VII : Monsieur COM
 Interrogé à Oyonnax
 . 4 générations connues
 . 6 personnes atteintes
 . Famille originaire de Belleydoux

Les parents de Marie PER (Sujet n° I₂) nous sont connus par les registres d'Etat Civil.

FAMILLE VIII : Madame FOR - née HUM
 Interrogée à Belleydoux
 . 5 générations connues
 . 6 personnes atteintes
 . Famille originaire de Belleydoux

Les parents de François PER (Sujet n° I₁) nous sont connus par les registres d'Etat Civil.

FAMILLE IX : Madame POC - née REY
 Interrogée à St Germain de Joux
 4 générations connues
 . 7 personnes atteintes surement ; le frère de la malade a des épistaxis mais nous ne l'avons pas examiné.
 . Famille originaire de Giron

Le grand-père (II₂) de la malade (IV₃) est un des cas de la thèse de MANIPOUD. Les renseignements fournis nous permettent d'affirmer que la grand-mère maternelle, le père et un des oncles de ce grand-père étaient atteints de la maladie de RENDU-OSLER.

Les patronymes nous sont tous connus ainsi que les dates de naissance ce qui permet d'affirmer que Marie Antoinette BER née en 1814 (grand-mère du sujet n° II₂) saignait.

FAMILLE X : Madame MER - née POC
 Interrogée à Belleydoux

- . 3 générations connues
- . 2 sujets atteints - 1 sujet atteint probablement
- . Famille originaire de Giron

Les parents de Marie MAR sujet n° I₂ sont connus par les registres d'Etat Civil.

FAMILLE XI : Monsieur MAR
 Décédé (épistaxis) - les renseignements nous ont été fournis par sa femme.

- . 4 générations connues
- . 6 sujets atteints
- . Famille originaire de Giron

Les parents de Jean-Marie MAR Sujet I₁ nous sont connus par l'Etat Civil.

FAMILLE XII : Madame POW. - née JEA
 Interrogée à La Pene

- . 4 génération connues
- . 5 sujets atteints
- . Famille originaire des Moussières

FAMILLE XIII : Monsieur PER
 Décédé (épistaxis). Les renseignements nous ont été fournis par sa femme, interrogée aux Bouchoux

- . 4 générations connues
- . 11 sujets atteints
- . Famille originaire des Bouchoux

FAMILLE XIV : Mademoiselle JEA
 Interrogée aux Bouchoux

- . 3 générations connues
- . 5 sujets atteints - 1 sujet probablement atteint
- . Famille originaire des Bouchoux

FAMILLE XV : Madame GRE - née MIL
Interrogée à Oyonnax

- . 4 générations connues. Pas de renseignement médical sur la première.
- . 7 sujets atteints - 1 sujet probablement atteint
- . Famille originaire de Chezery

FAMILLE XVI : Madame ARB - née CAR
Déjà citée dans la thèse de MANIPOUD
Interrogée à Bellegarde

- . 5 générations connues. Pas de renseignement médical sur la première.
- . 15 sujets atteints. 1 sujet n° V₃ présentant des épistaxis répétés sans angiomes (nous n'avons pas pu l'examiner)
1 sujet probablement atteint.
- . Famille originaire de Chezery.

FAMILLE XVII : Monsieur MON.
Interrogé à Forens

- . 5 générations connues. Pas de renseignement médical sur la première.
- . 7 sujets atteints. 1 sujet probablement atteint.
- . Famille originaire de Chezery.

Les ascendants d'Anthelme JAC. sujet n° I₂ nous sont connus jusqu'en 1750.

FAMILLE XVIII : Madame BLA. - née BLA
Décédée - Les renseignements nous ont été fournis par la deuxième épouse du mari de la malade.

- . 5 générations connues. Pas de renseignement médical sur la première.
- . 5 sujets atteints
- . Famille originaire de Chezery

Les ascendants de Célestin BLA. sujet I₂ nous sont connus jusqu'en 1750.

FAMILLE XIX : Monsieur VER
Interrogé à Champfrommier

- . 5 générations connues. Pas de renseignement médical sur la première
- . 2 sujets atteints - 1 sujet probablement atteint
- . Famille originaire de Chezery

Les ascendants de BLA Anthelme Sujet n° I₃ nous sont connus jusqu'en 1750.

FAMILLE XX : Monsieur BLA
 Interrogé à Chezery

- . 5 générations connues
- . 9 sujets atteints. 2 enfants du propositus saignent mais pas d'angiomes. 2 sujets probablement atteints car ils ont des ascendants et des descendants atteints.
- . Famille originaire de Chezery

Les ascendants de BLA Jean-Claude Sujet n° I₂ nous sont connus jusqu'en 1700.

Nous savons que ce sujet né en 1810 saignait par les personnes les plus âgées du village.

FAMILLE XXI : Mademoiselle GRE

- . 5 générations connues
- . 9 sujets atteints - 2 sujets saignent, mais pas d'angiomes
 4 sujets probablement atteints car ils ont des ascendants et des descendants atteints.
- . Famille originaire de Chezery.

Les ascendants de BLA Jean-Claude (Sujet I₁) nous sont connus jusqu'en 1700.

Pour toutes les généalogies, la légende est la suivante :



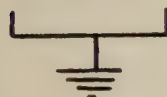
Sujet atteint de la maladie



Sujet qui saigne mais peu et sans angiomes connus



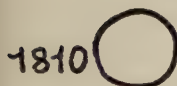
Sujet qui n'a pas saigné mais dont les ascendants et descendants sont atteints.



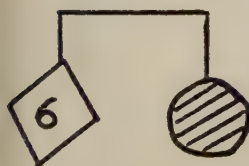
couple sans descendance



Sujet proposant

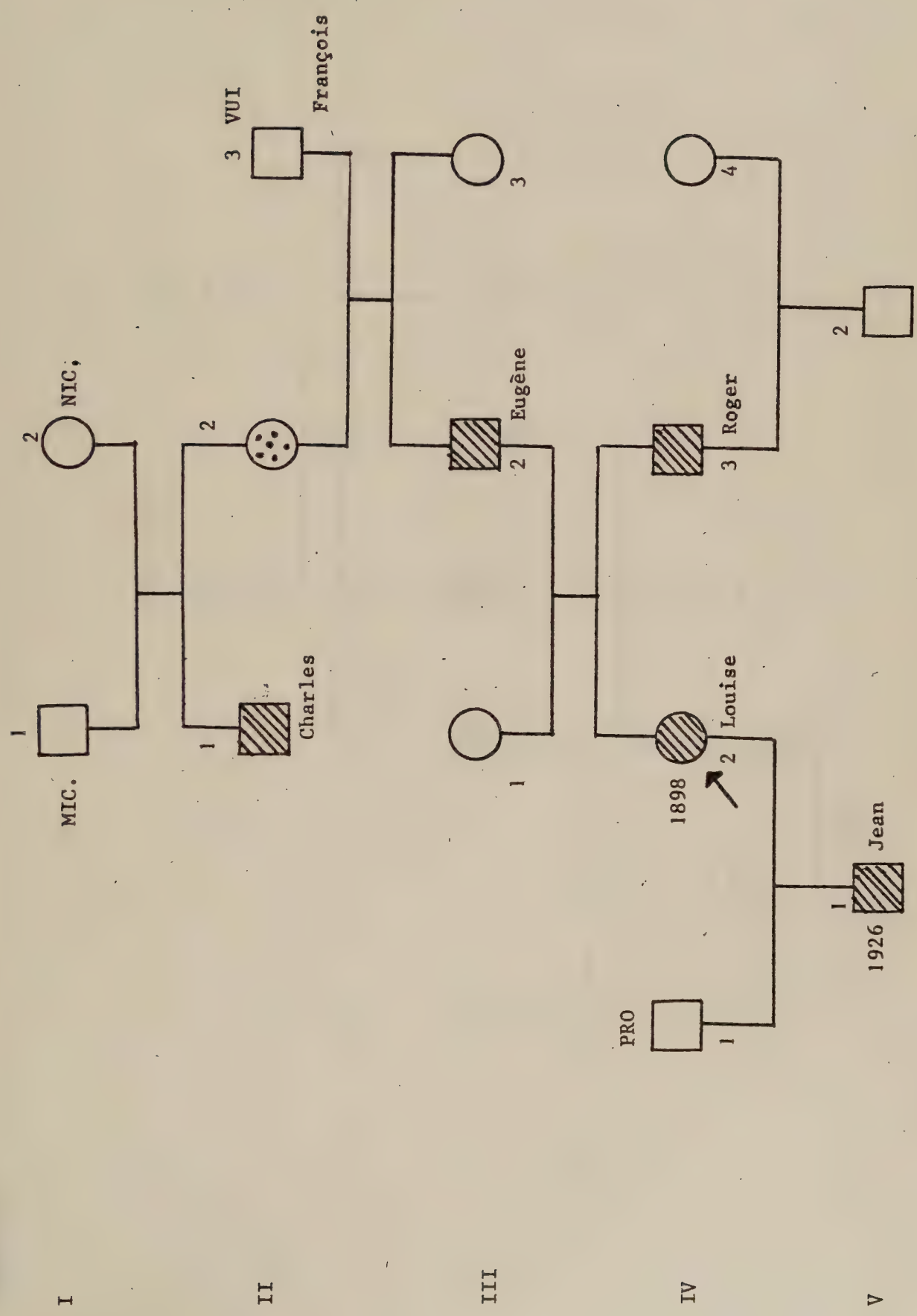


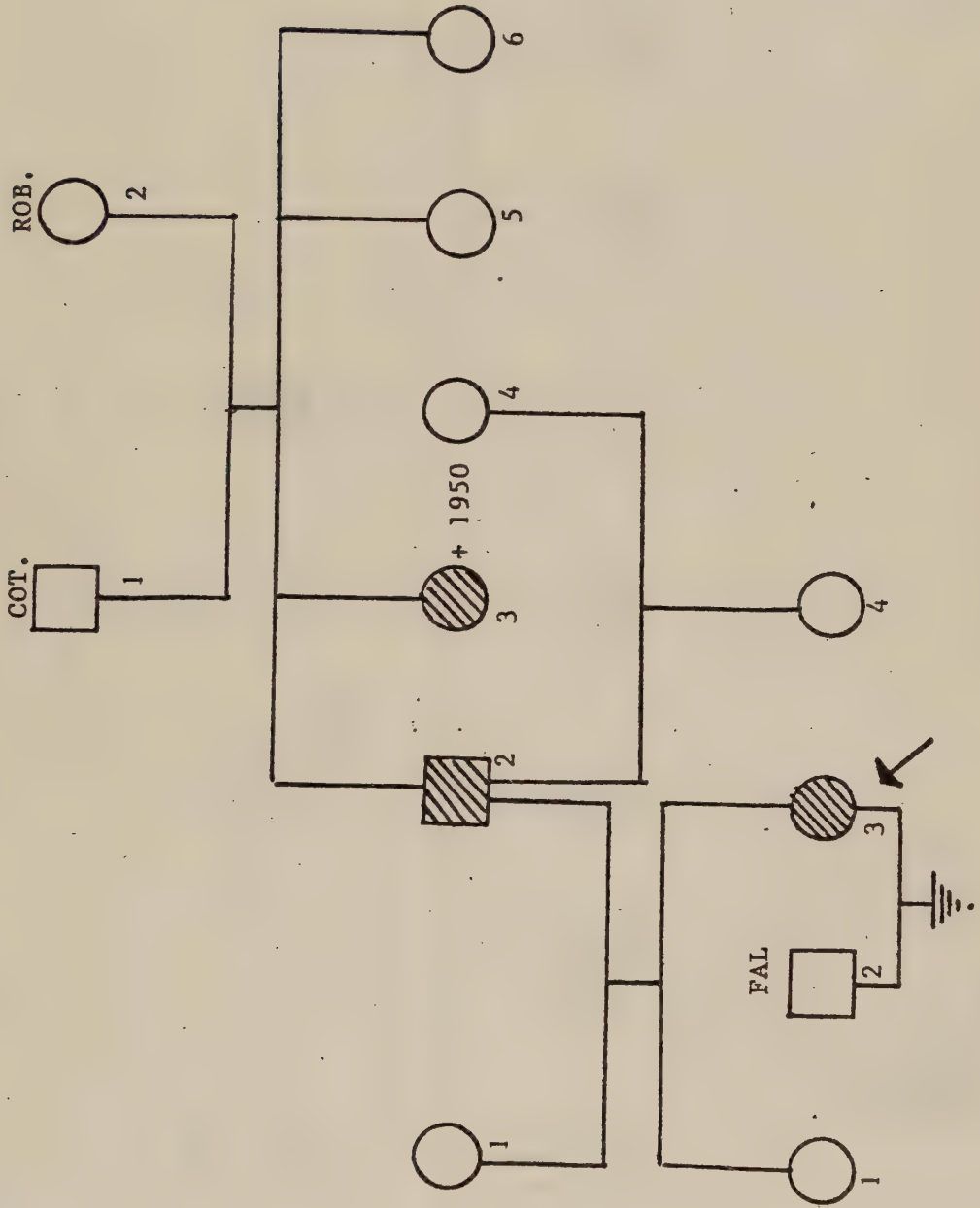
Date de naissance = 1810



Fratrie de 7 enfants dont une fille atteinte

FAMILLE I



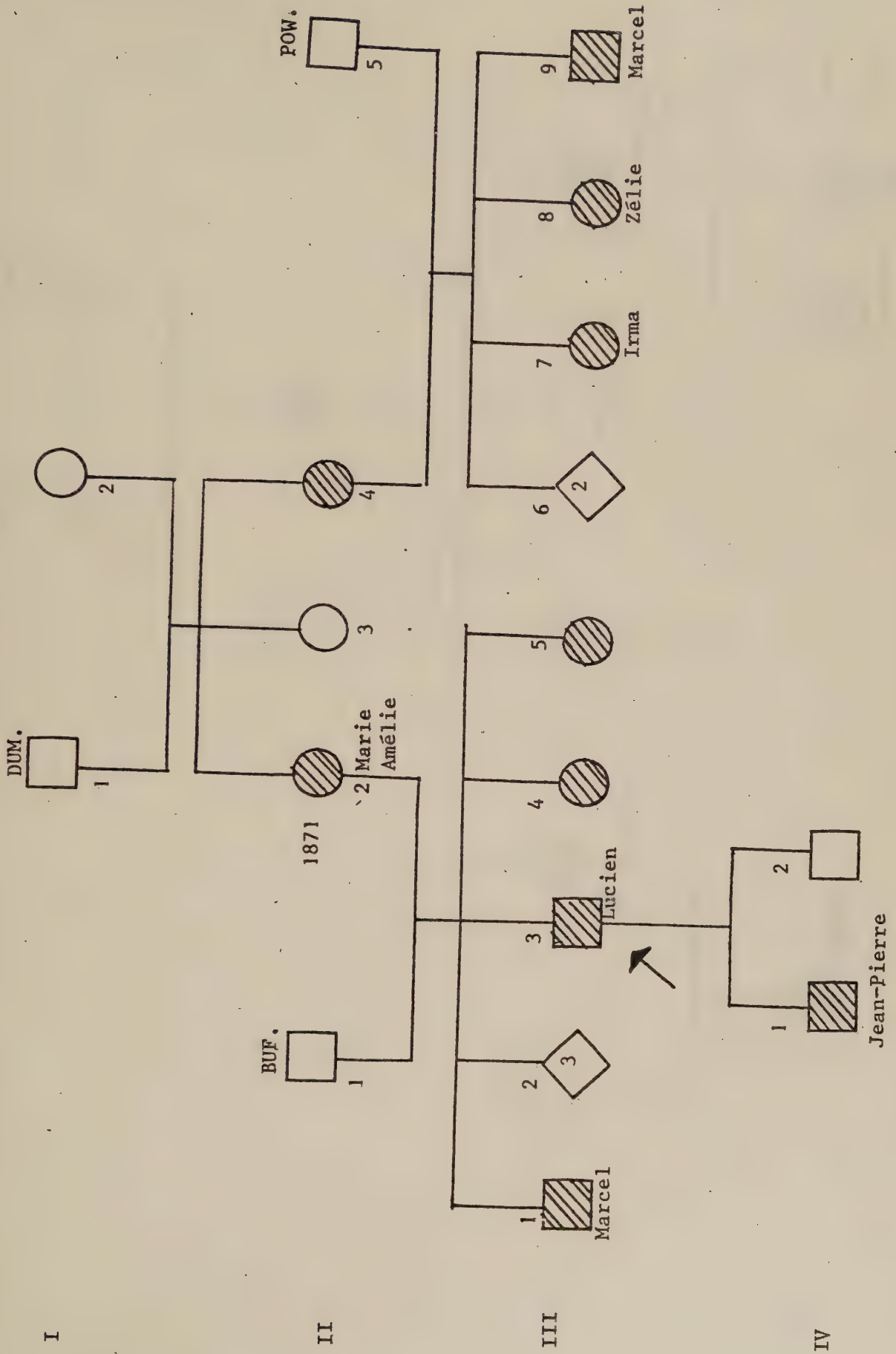
FAMILLE II

I

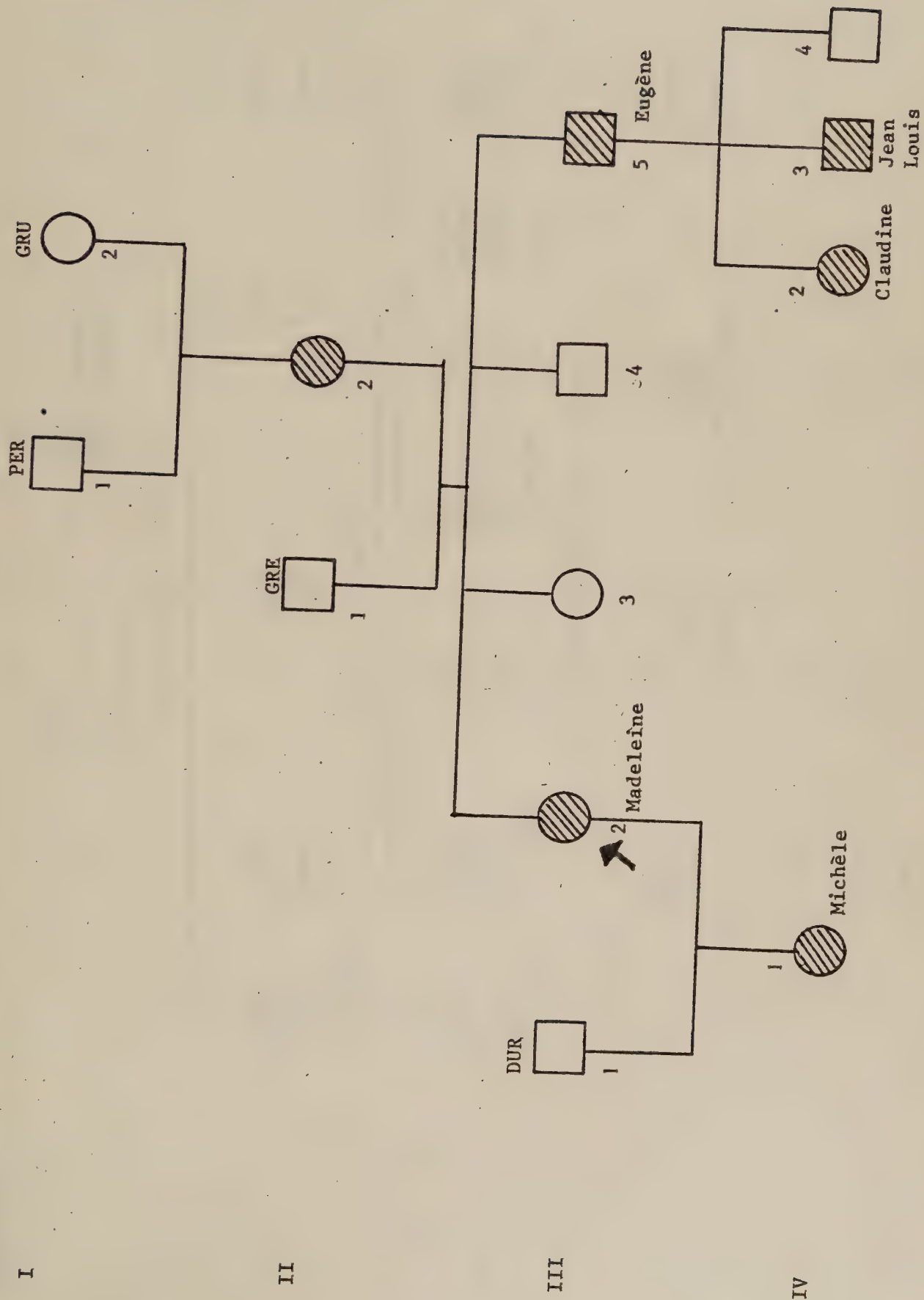
II

III

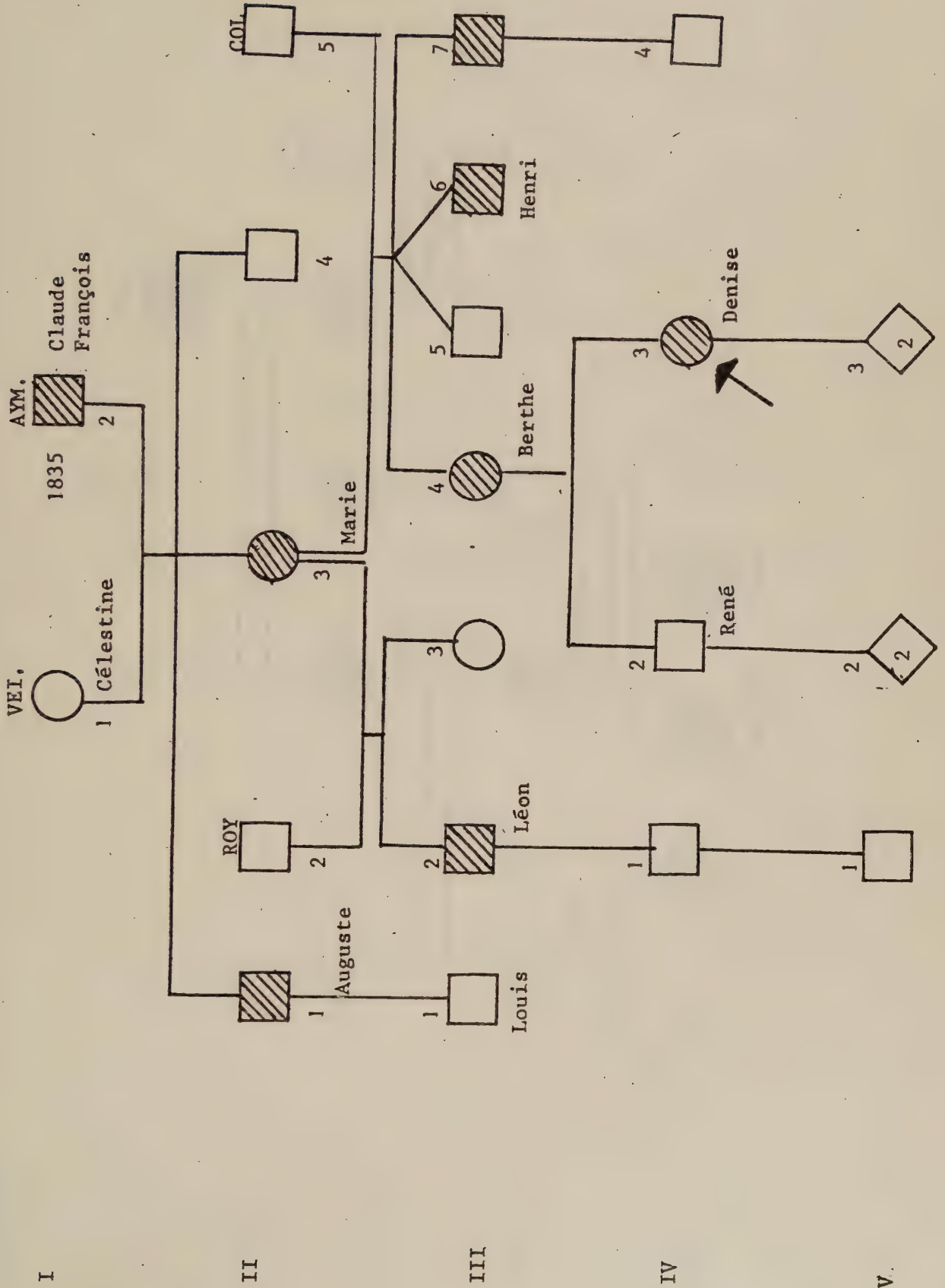
FAMILLE III



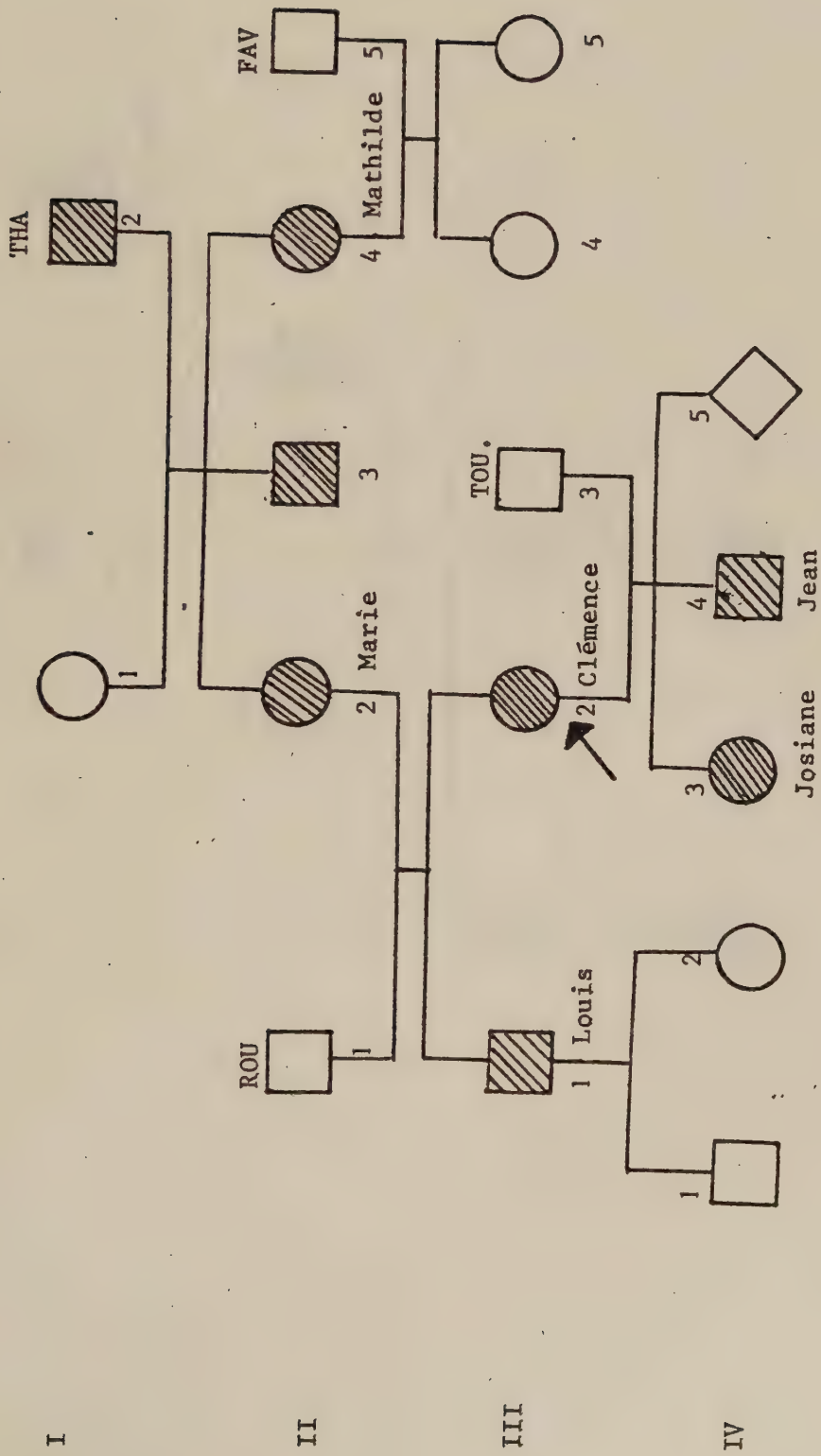
FAMILLE IV



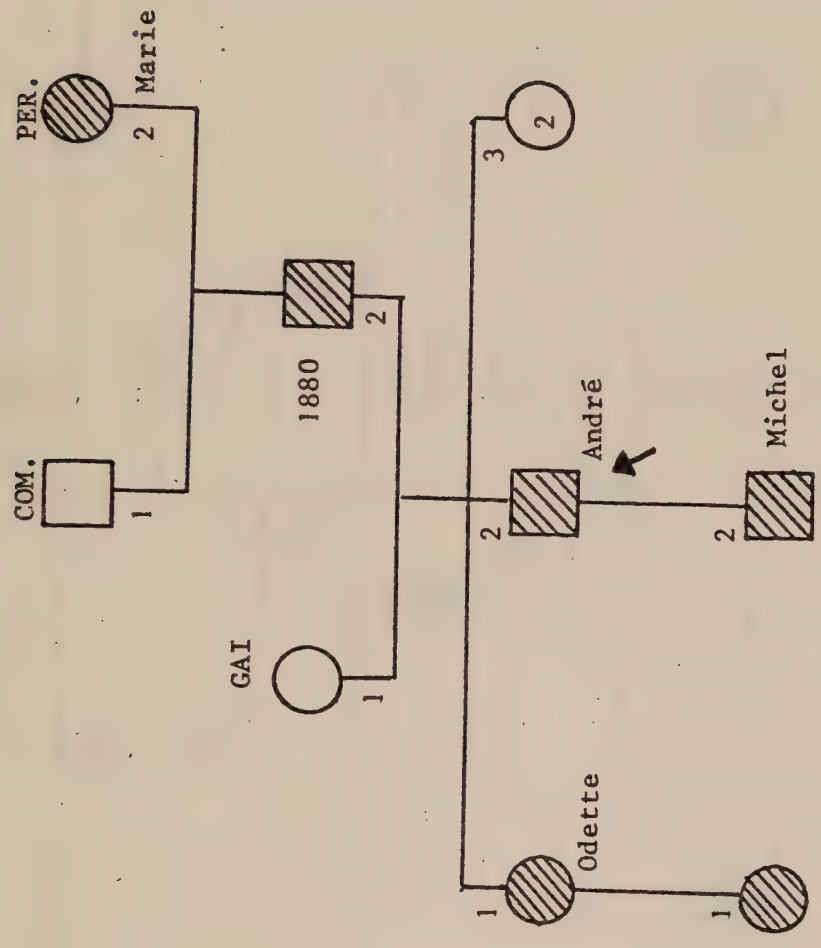
FAMILLE V



FAMILLE VI



FAMILLE VII

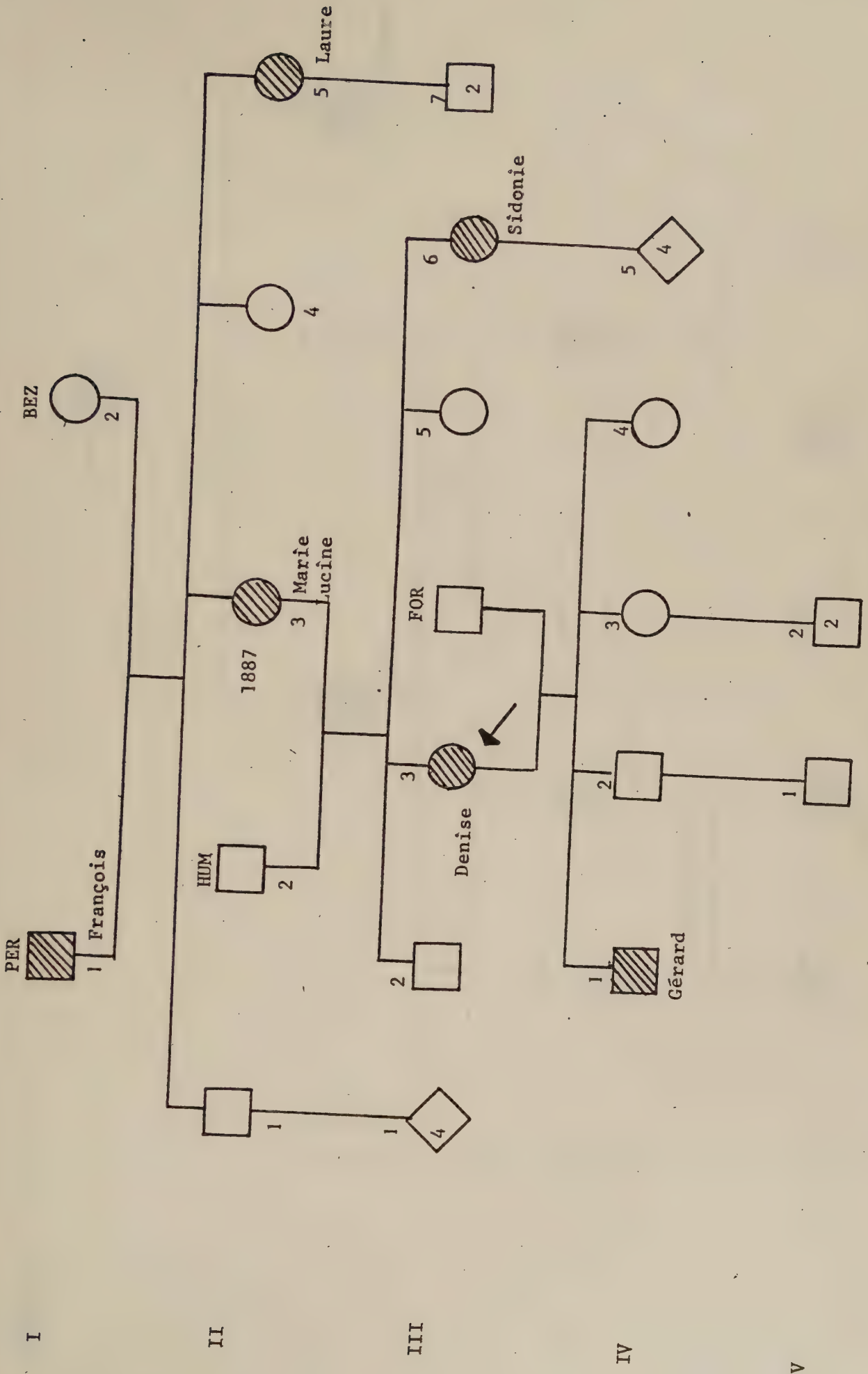


I

II

III

IV



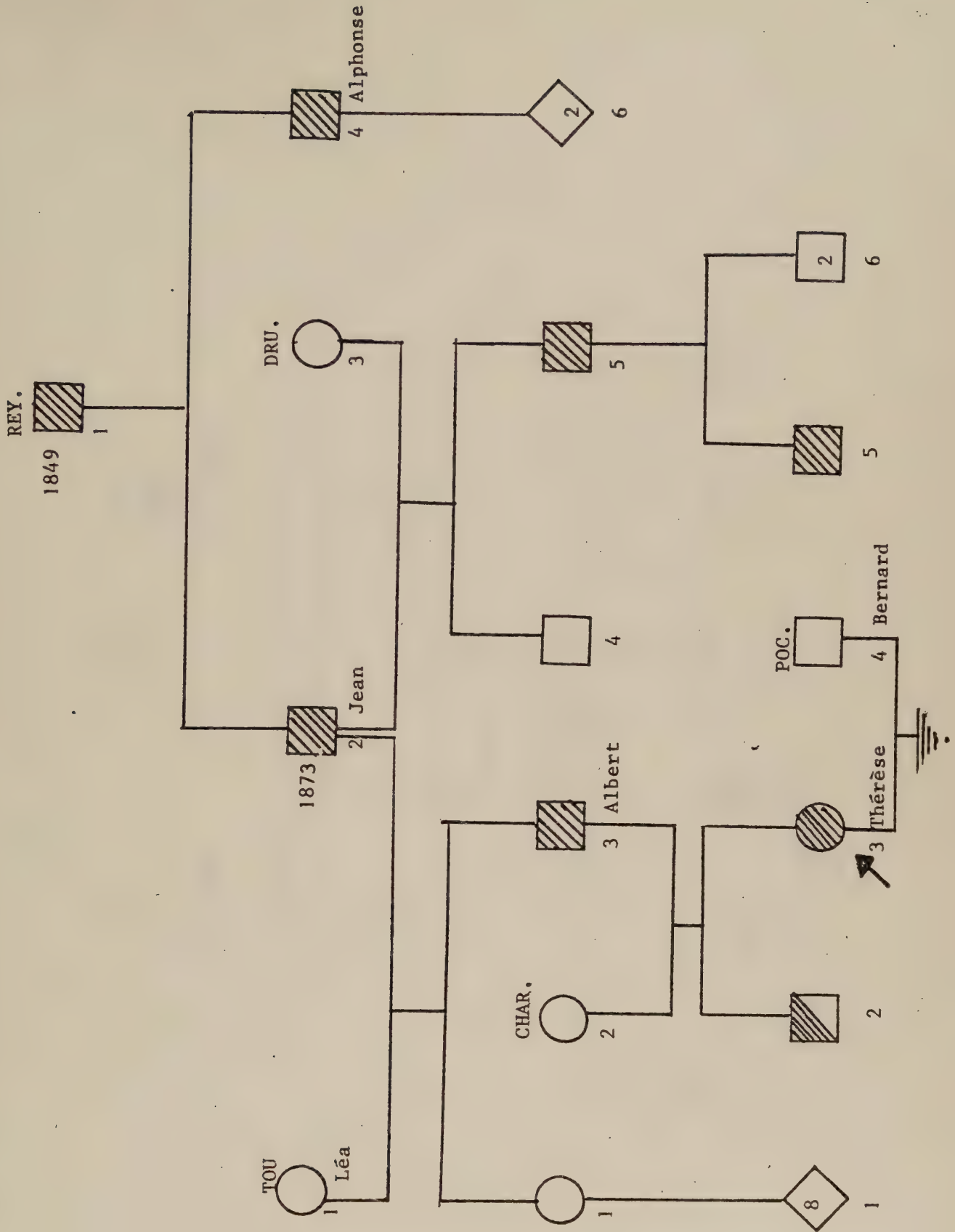
FAMILLE IX

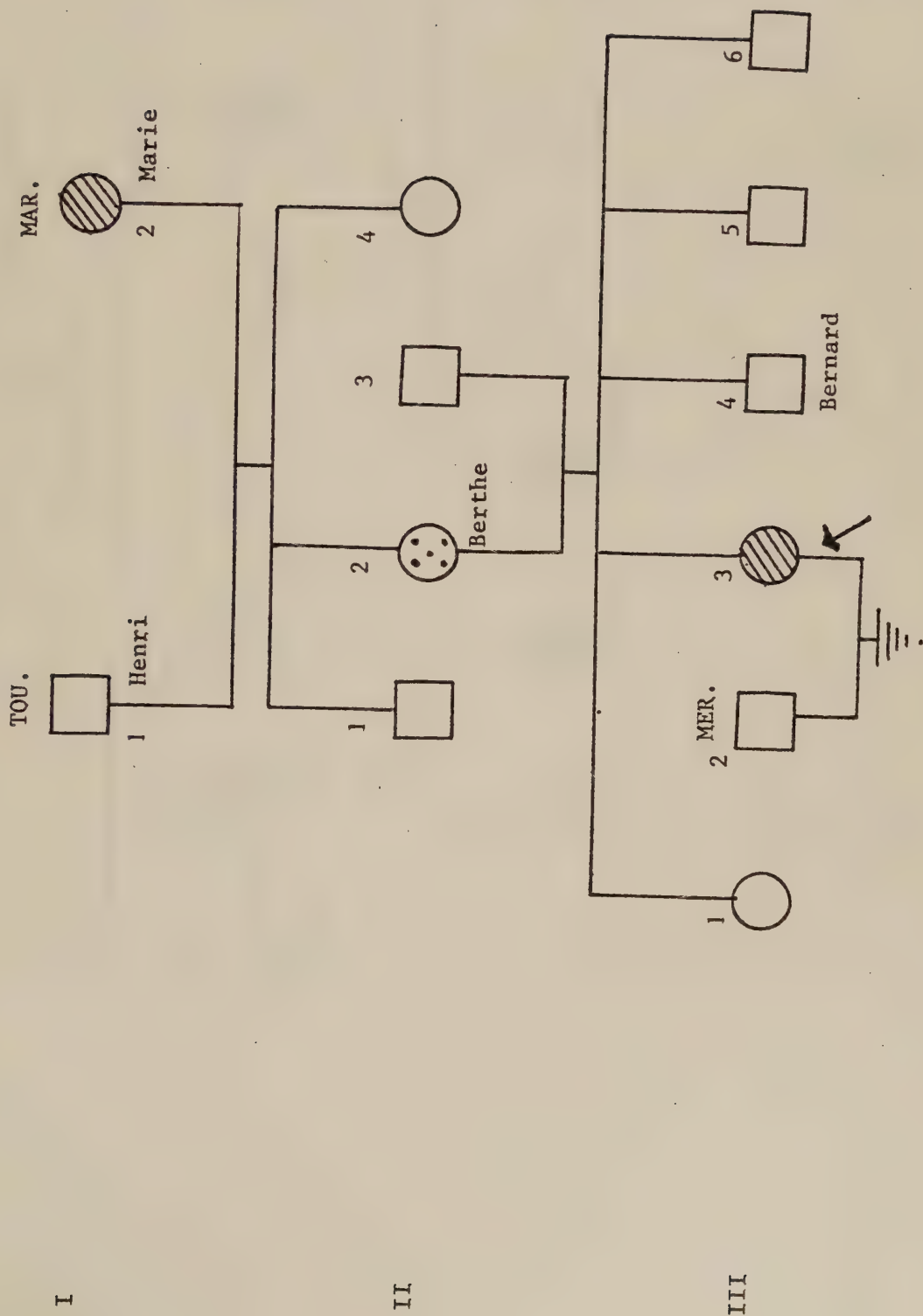
I

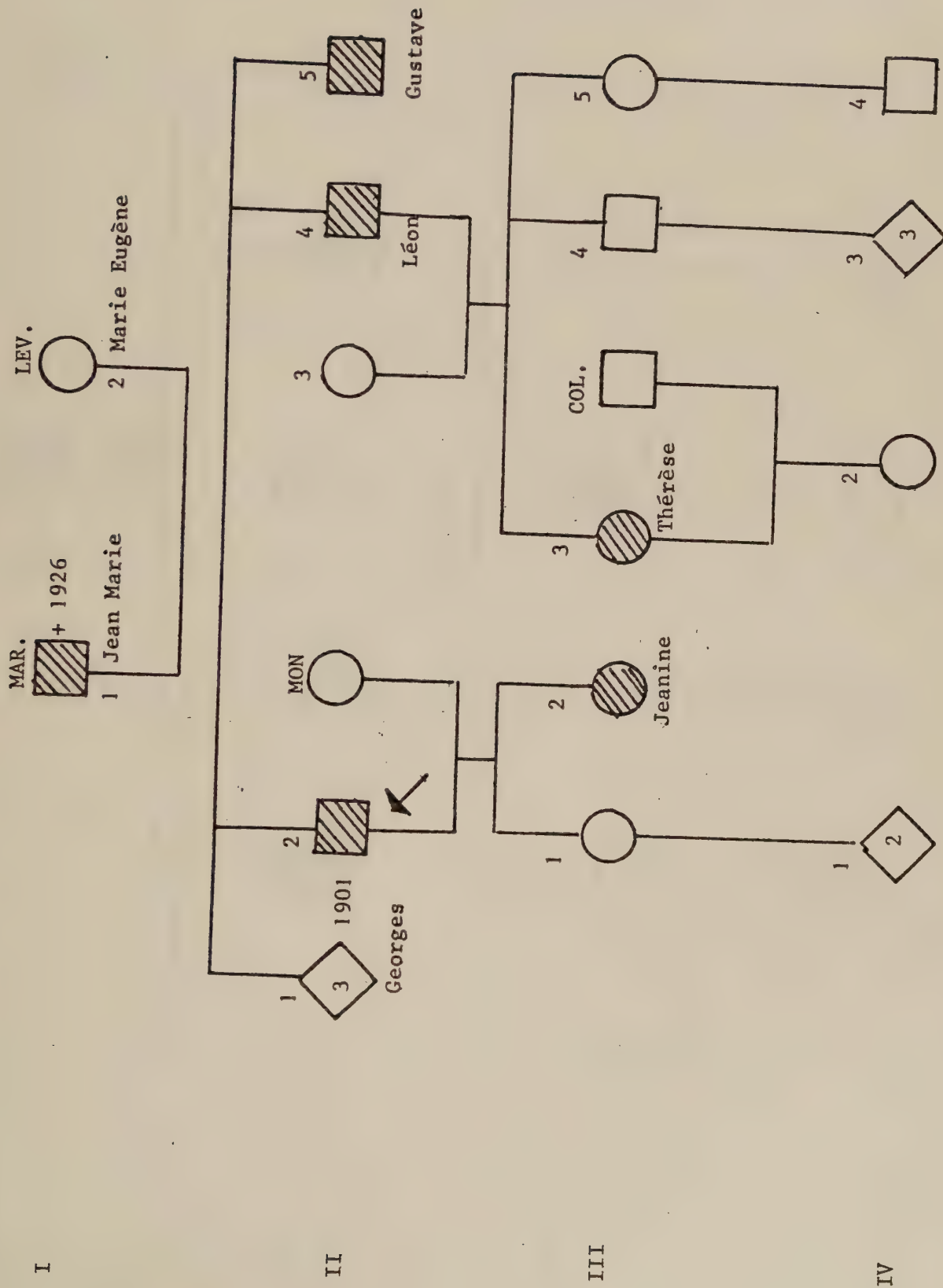
II

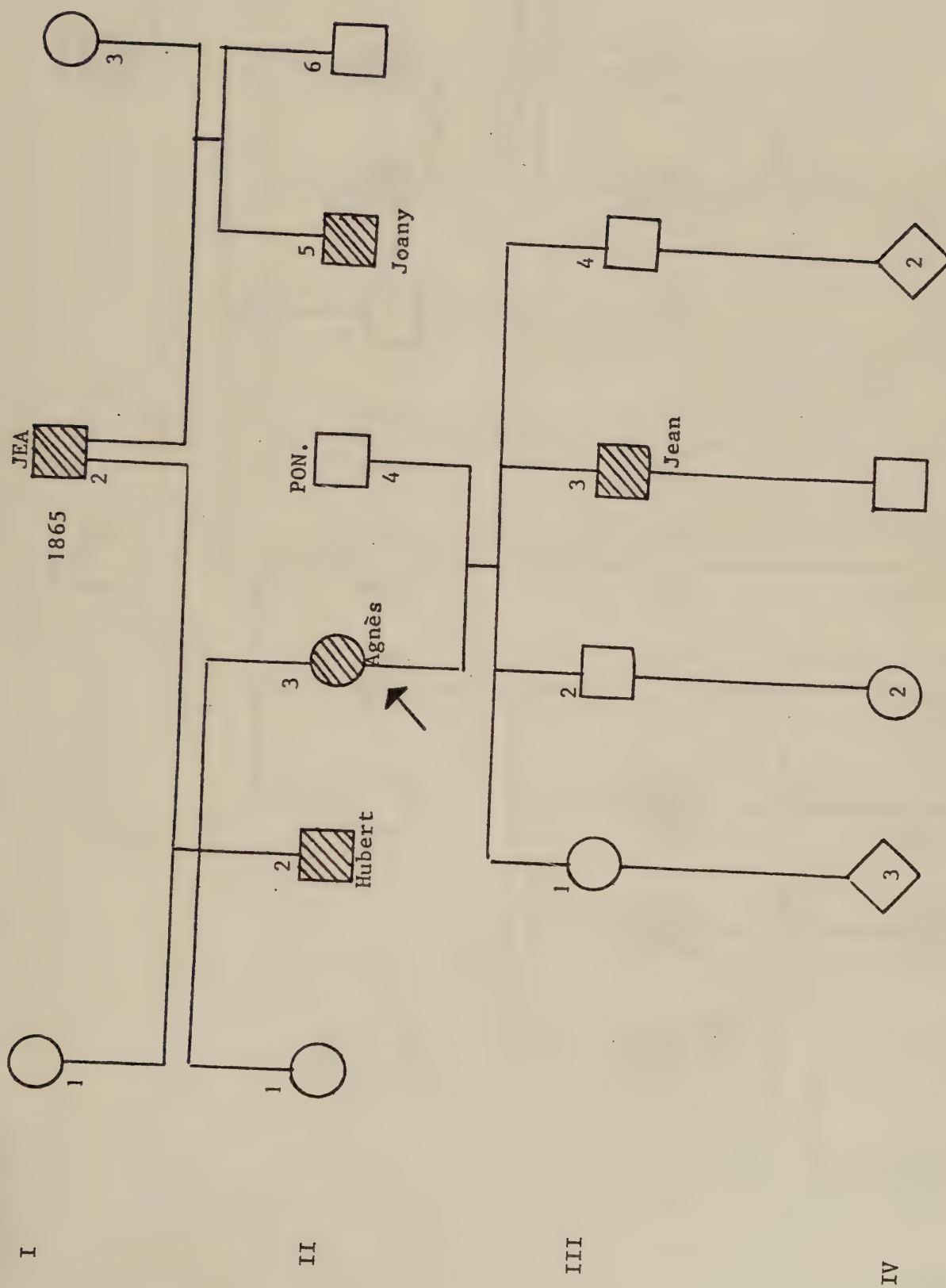
III

IV

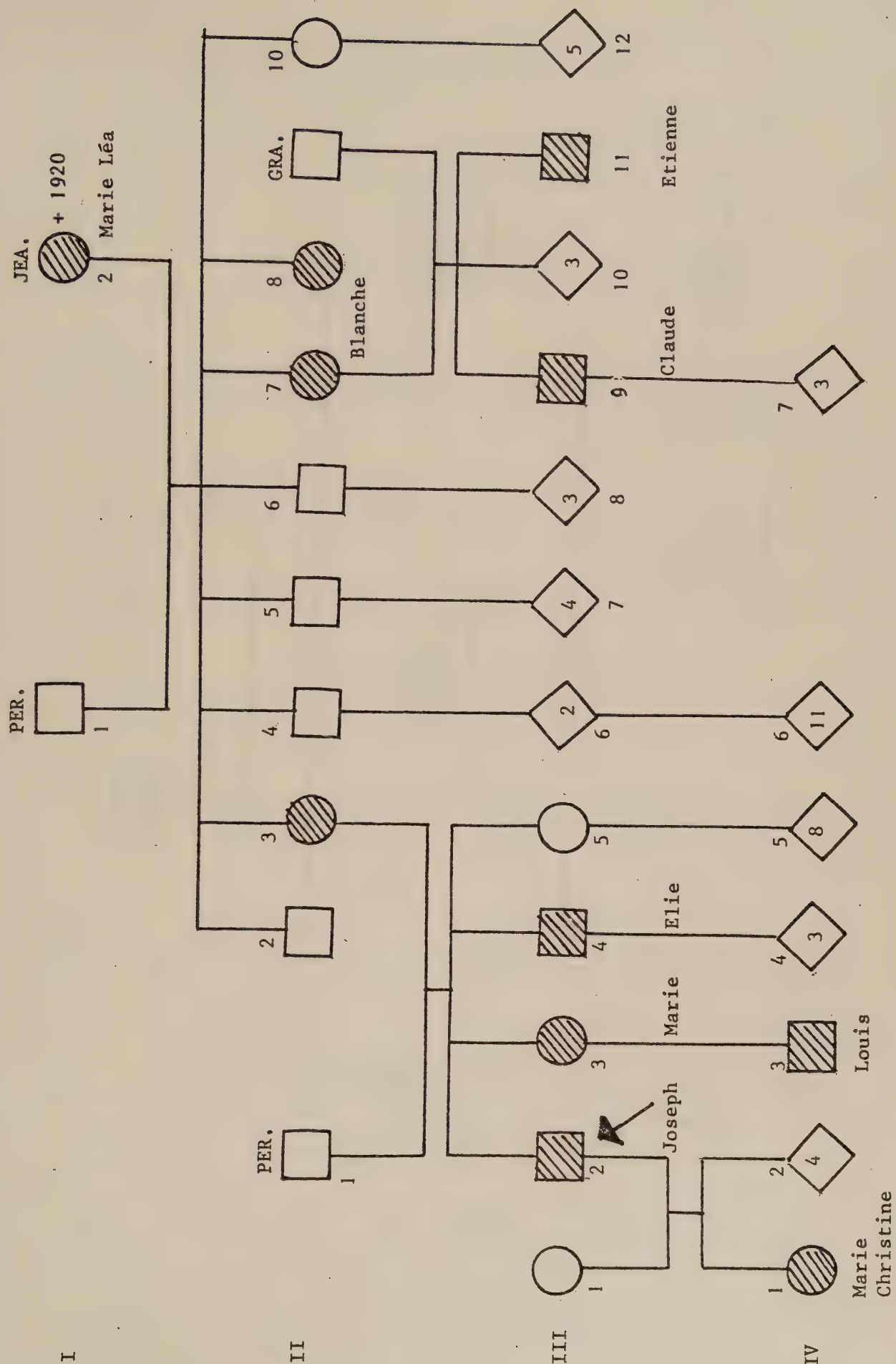


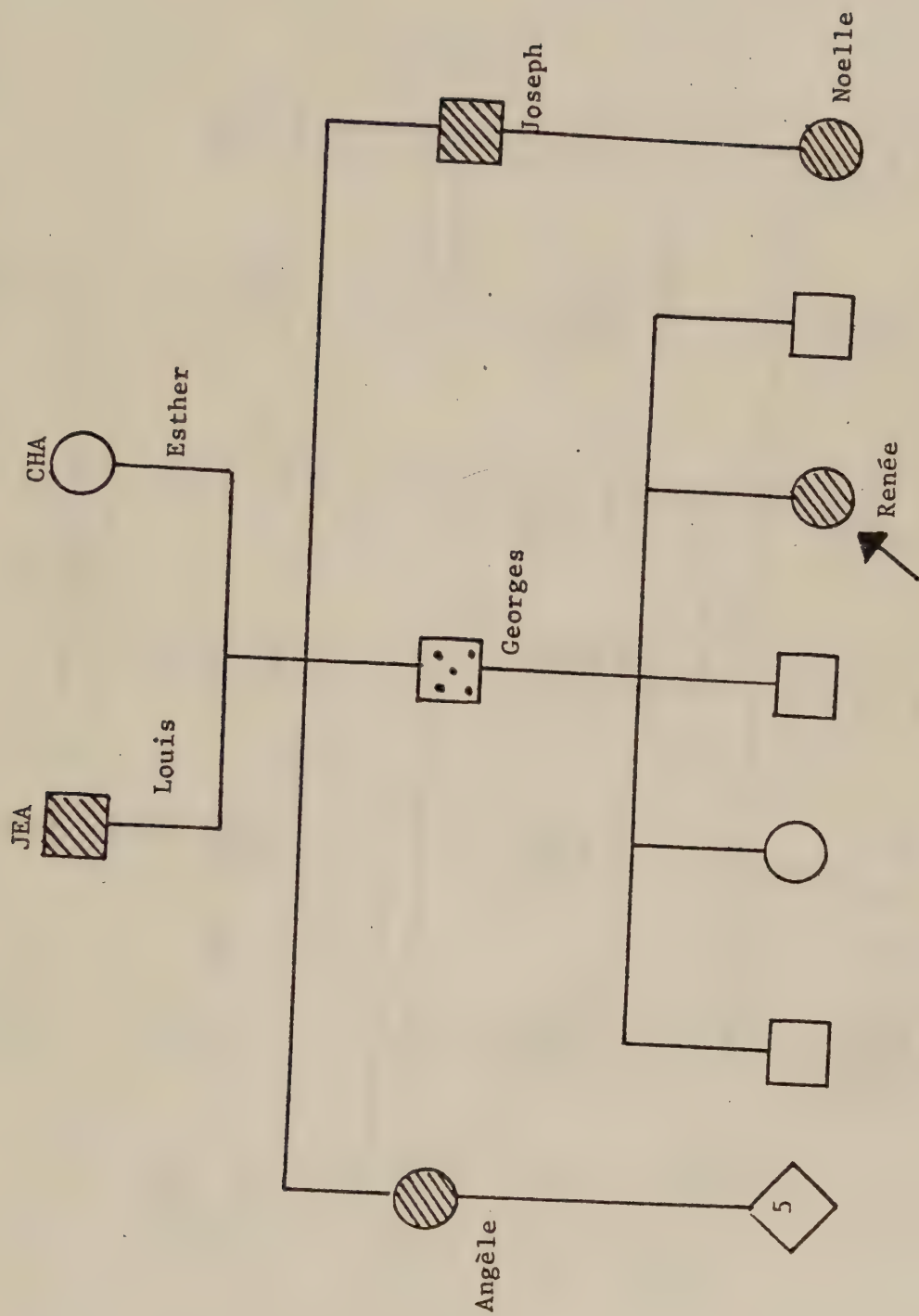


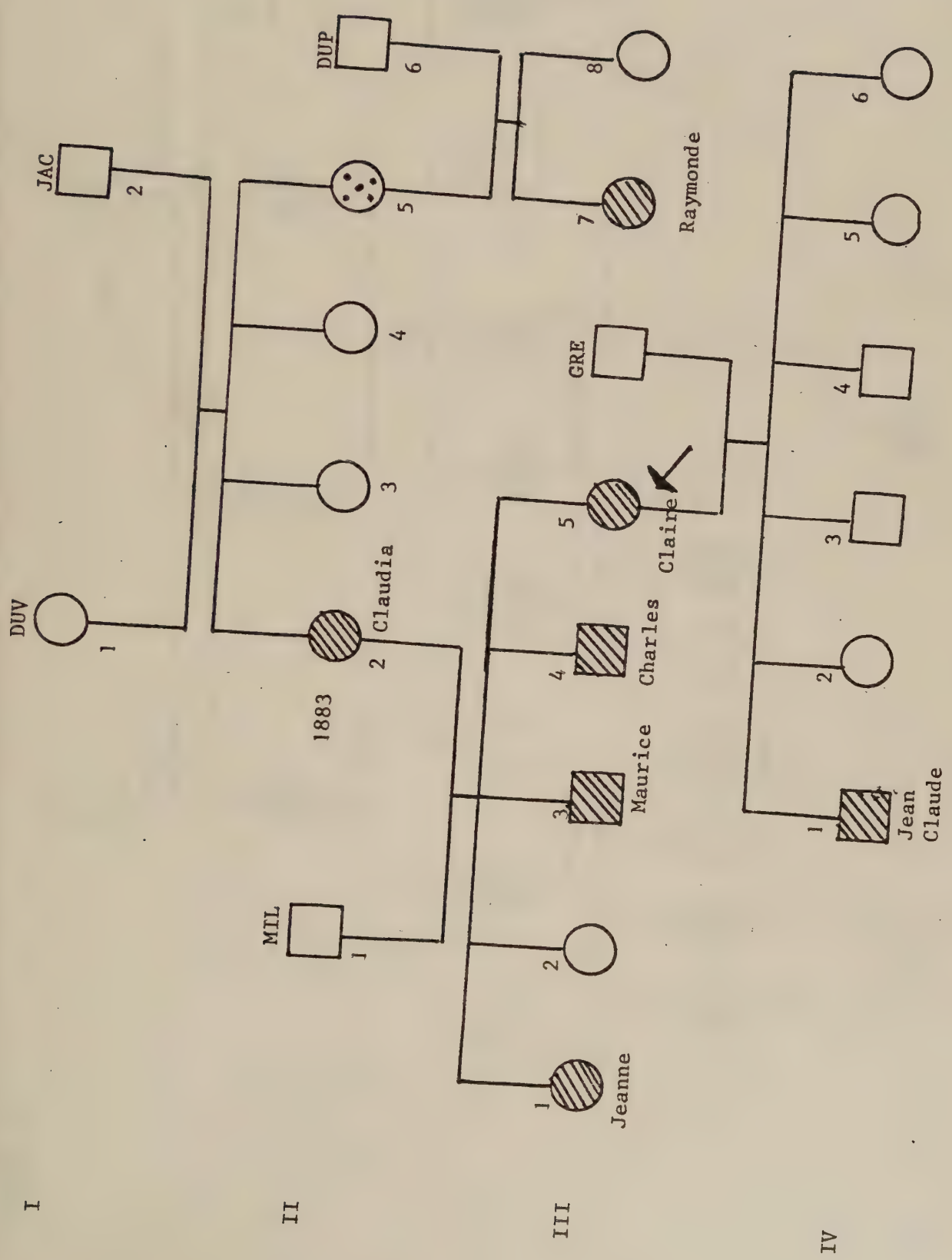




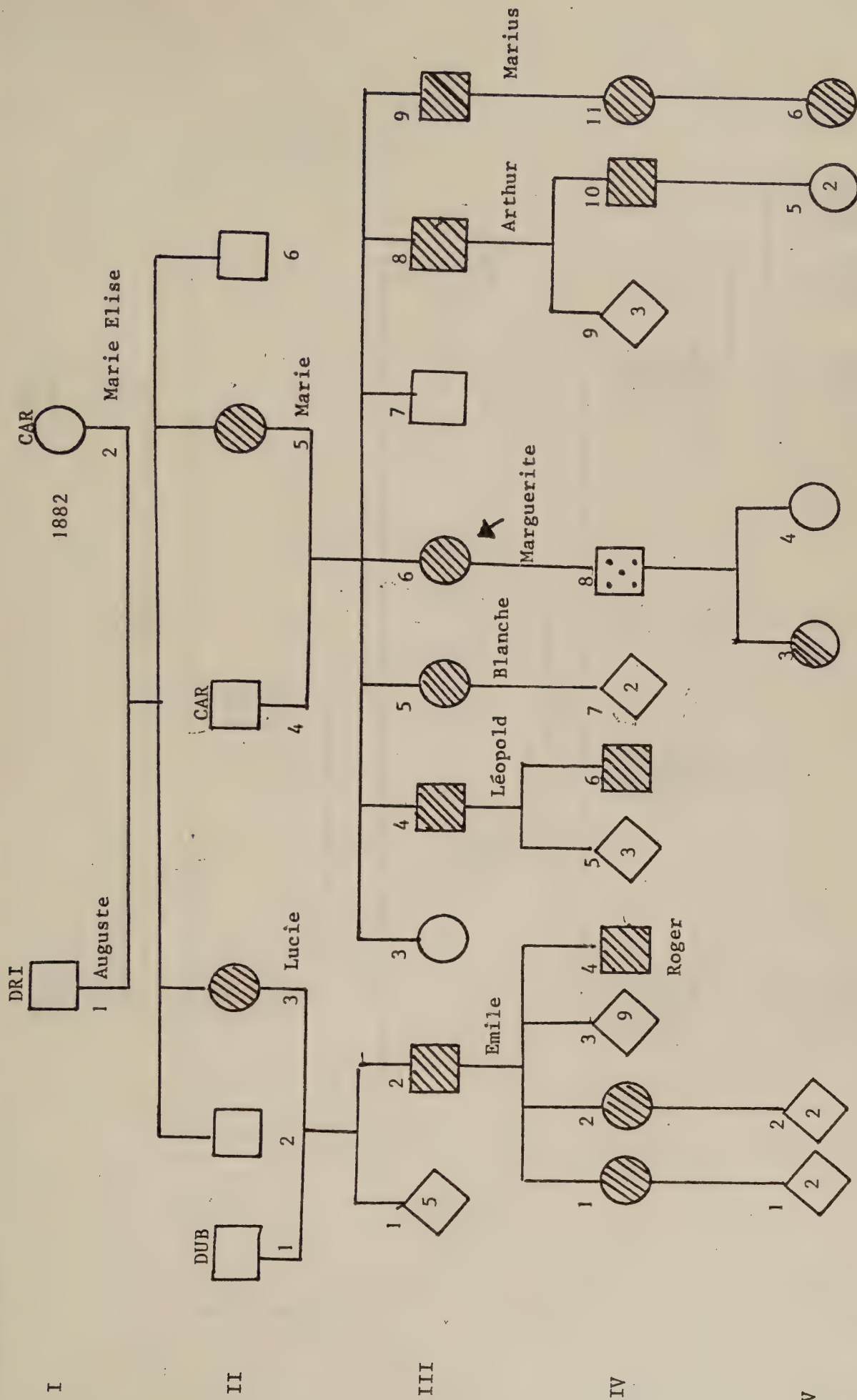
FAMILLE XIII

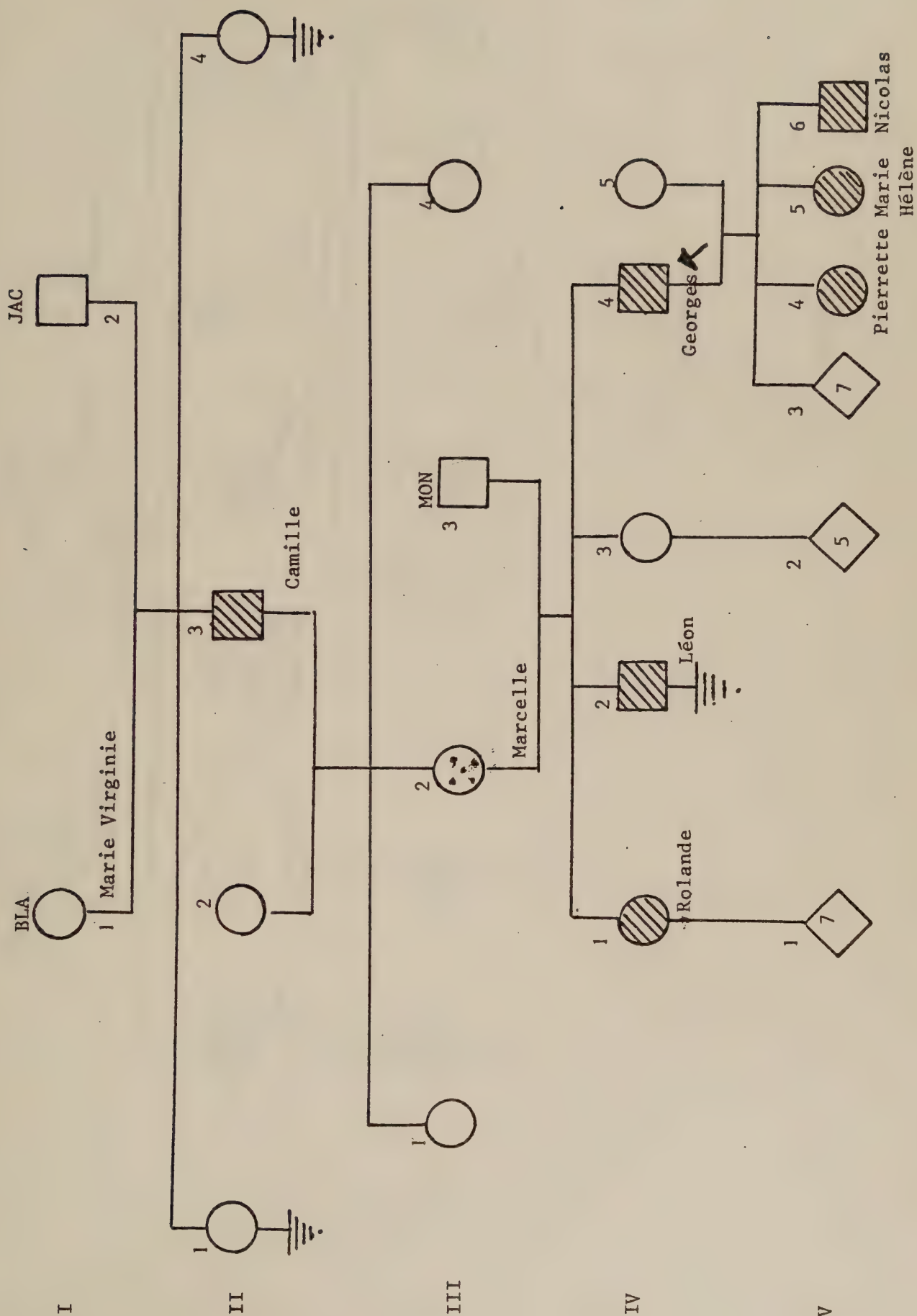


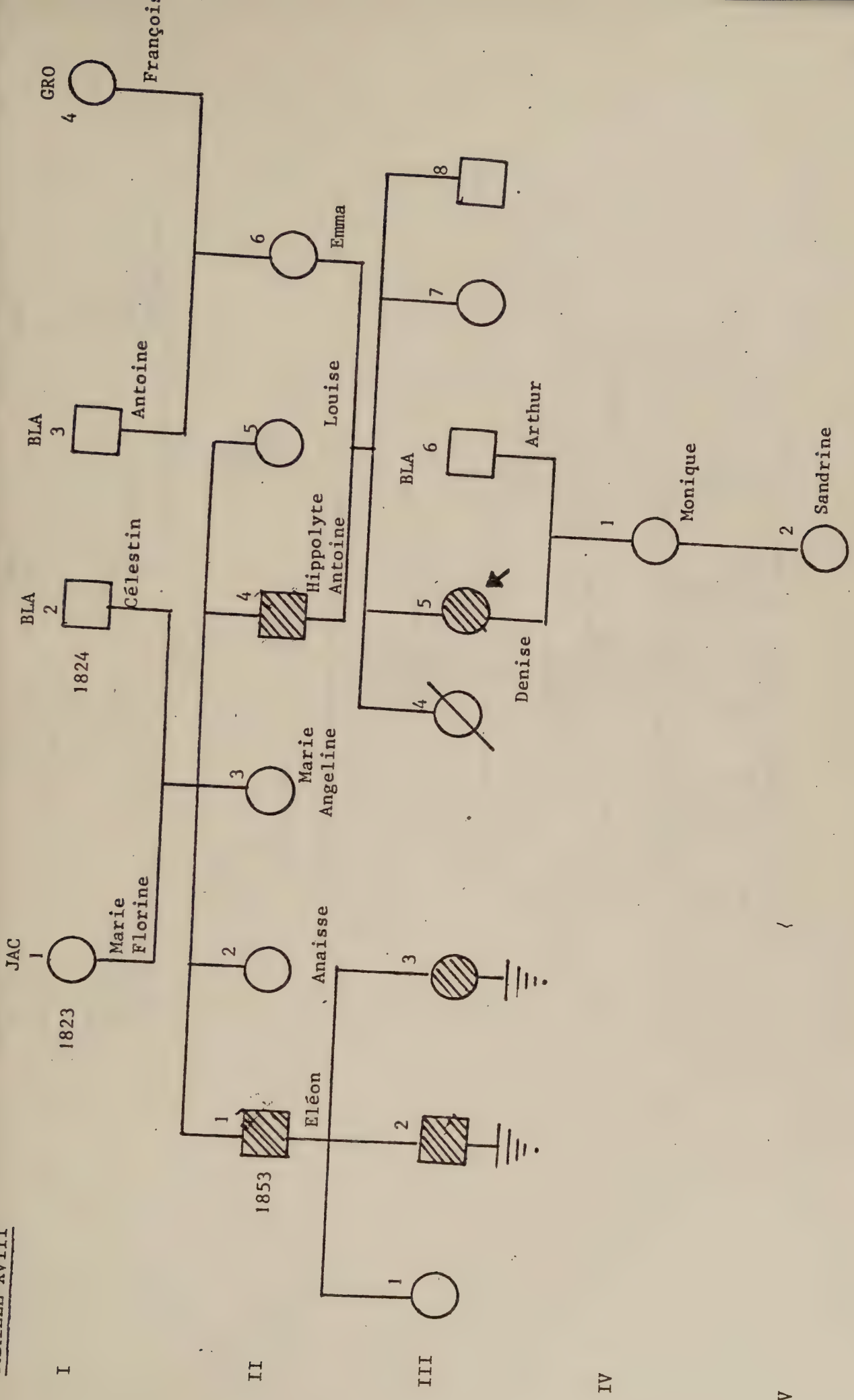




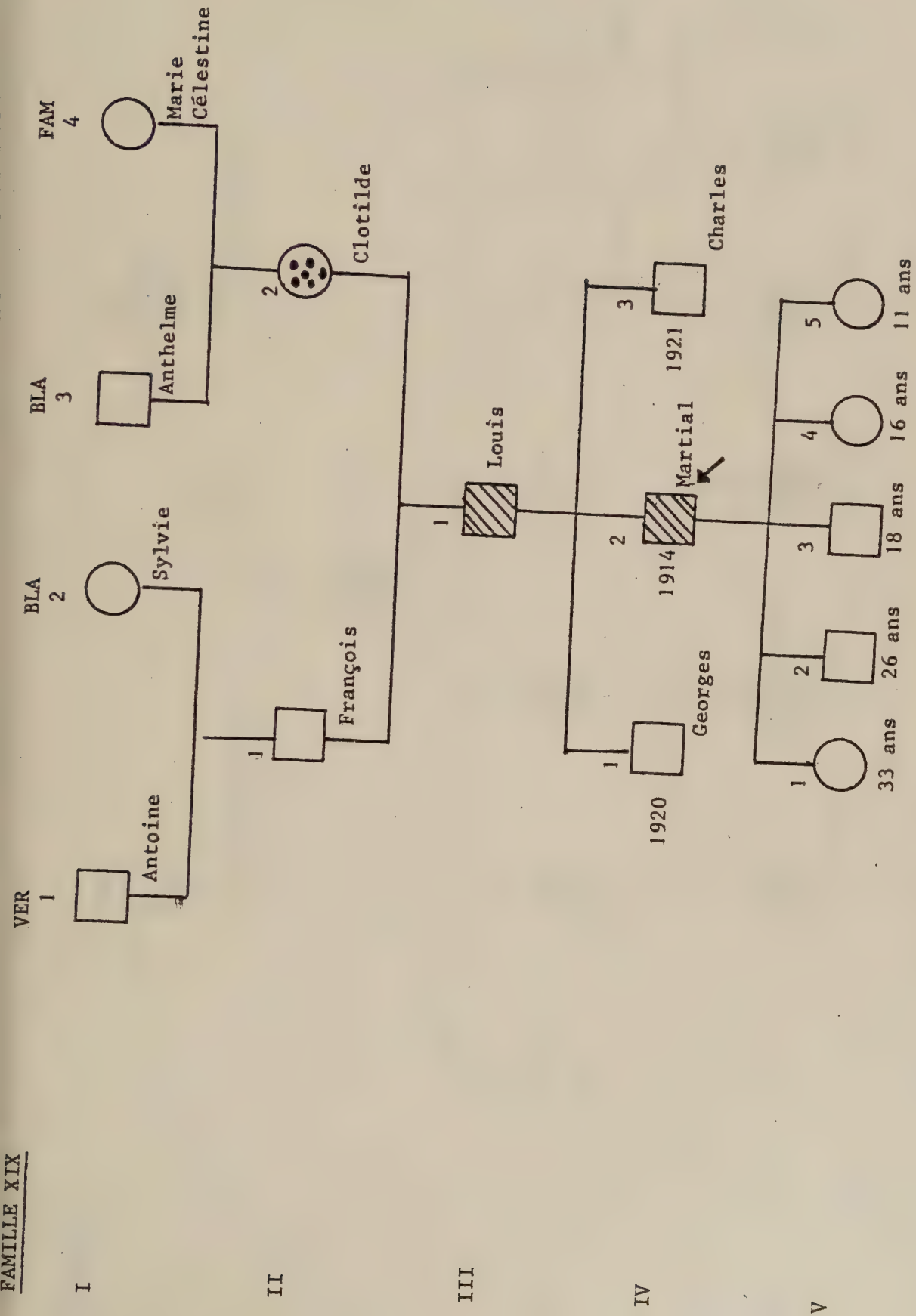
FAMILLE XVI

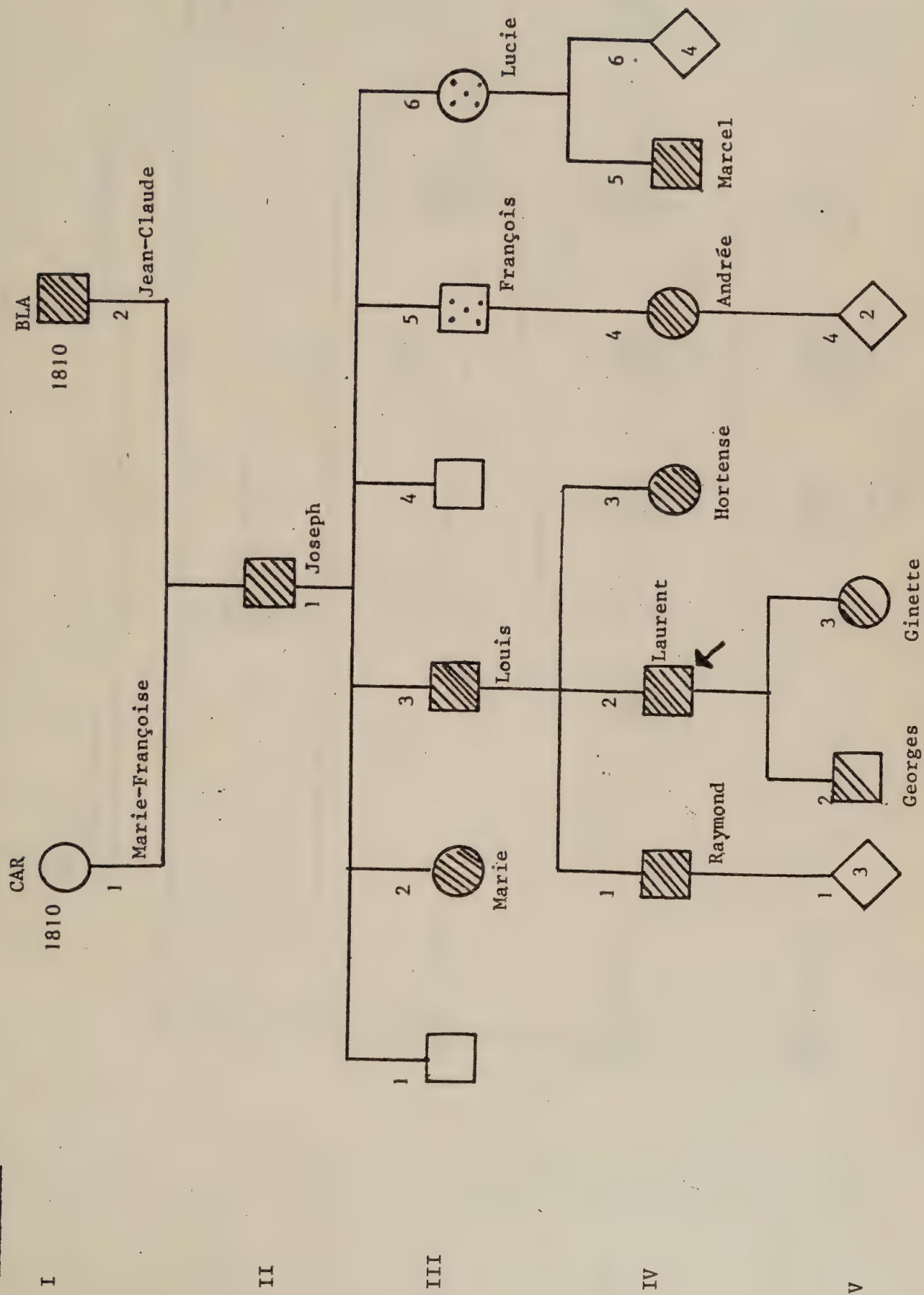


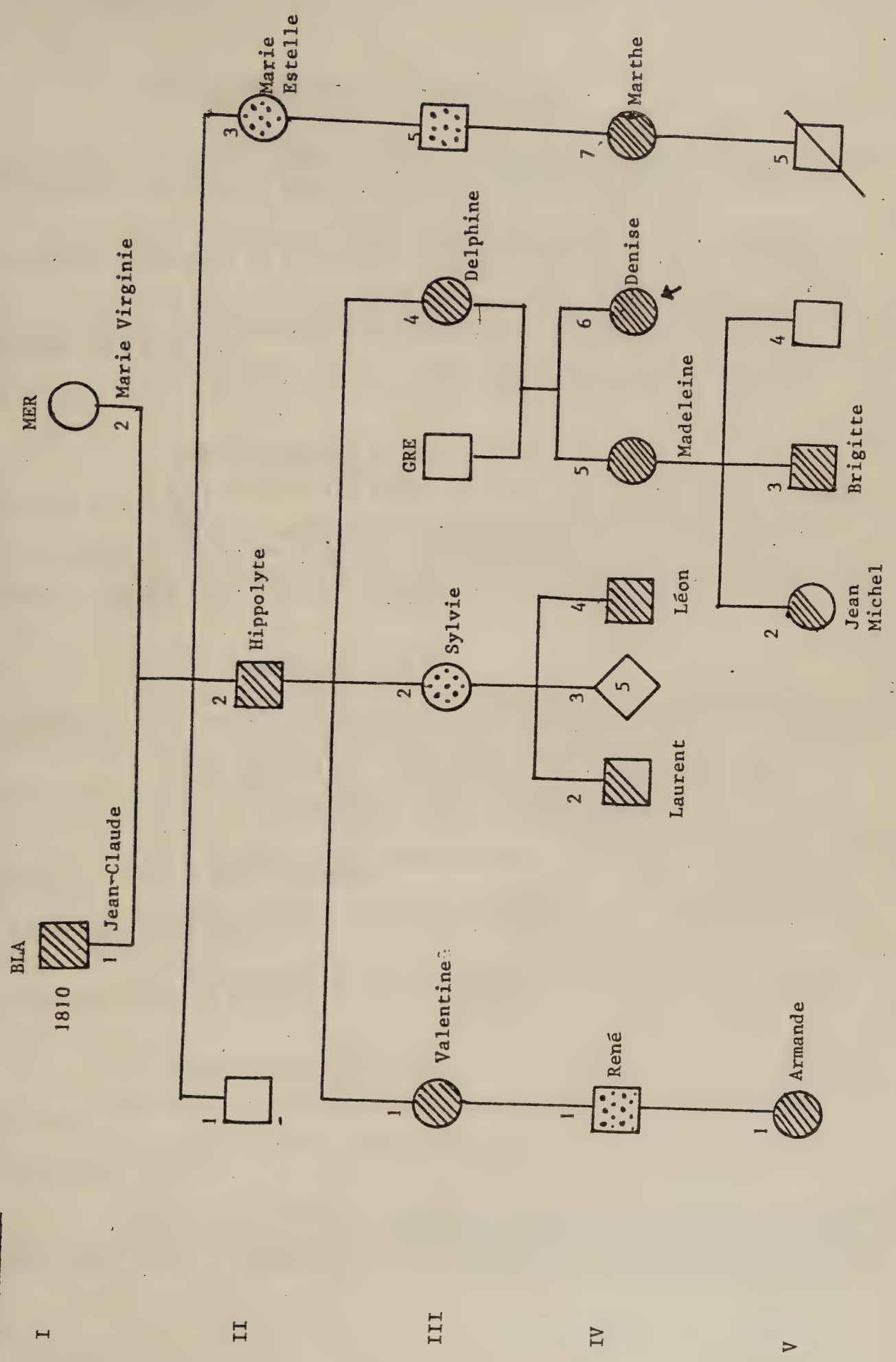




FAMILLE XIX







III - LA RECHERCHE D'UN ANCETRE COMMUN

Ces 21 généalogies établies, nous nous sommes attachés à les relier entre elles par la recherche des ascendants dans les registres d'Etat Civil des Mairies des villages dont les familles étaient originaires.

Nous avons ainsi étudié l'Etat Civil des communes de Chezery, de Giron, d'Echallon, de St Germain de Joux, de Belleydoux et des Bouchoux.

Nous avons eu beaucoup de facilités à la Mairie de Chezery grâce à l'obligeance de la secrétaire de Mairie qui nous a permis d'éviter les pièges des homonymies.

Cette recherche dans les Etats Civils nous a permis de relier plusieurs familles :

1°/ Les familles VII et VIII

Le père de Marie PER (Sujet I₂) et le père de François PER (sujet I₁) étaient deux frères.

La figure 3 montre l'arbre généalogique ainsi obtenu avec 12 personnes atteintes de la maladie de RENDU-OSLER.

Les deux frères PER. (sujet I₁ et I₂) de cette figure étaient probablement atteints. Nous n'avons pas retrouvé leurs parents.

2°/ Les familles IX, X et XI

Pour les familles IX et X le rattachement est peu utile pour la recherche d'un ancêtre commun : il s'agit d'un mariage entre deux familles différentes toutes les deux porteuses du gène pathologique.

En effet, Bernard POC. sujet IV₄ de la famille IX est aussi le sujet III₄ de la famille X. Cette alliance peut éventuellement expliquer l'absence d'enfants du couple Bernard POC. et Thérèse REY.

Pour les familles X et XI, Marie MAR. (sujet I₂) et Jean Marie MAR. (sujet I₁) étaient frère et soeur.

La figure 4 montre l'arbre généalogique de ces trois familles avec 16 personnes atteintes.

Nous connaissons les noms et les dates de naissance des parents et grands-parents de Marie et de Jean Marie MAR.

3°/ Les familles XIII et XIV

Marie Léa JEA (Sujet I₂) et Louis JEA (sujet I₁) étaient frère et soeur.

La figure 5 montre l'arbre généalogique de ces 2 familles avec 14 personnes atteintes.

L'un des deux parents de Marie Léa et de Louis JEA était probablement atteint, mais comme ils sont nés à Coyserette commune dont nous n'avons vu les états civils, nous ne connaissons ni leurs prénoms, ni leurs dates de naissance.

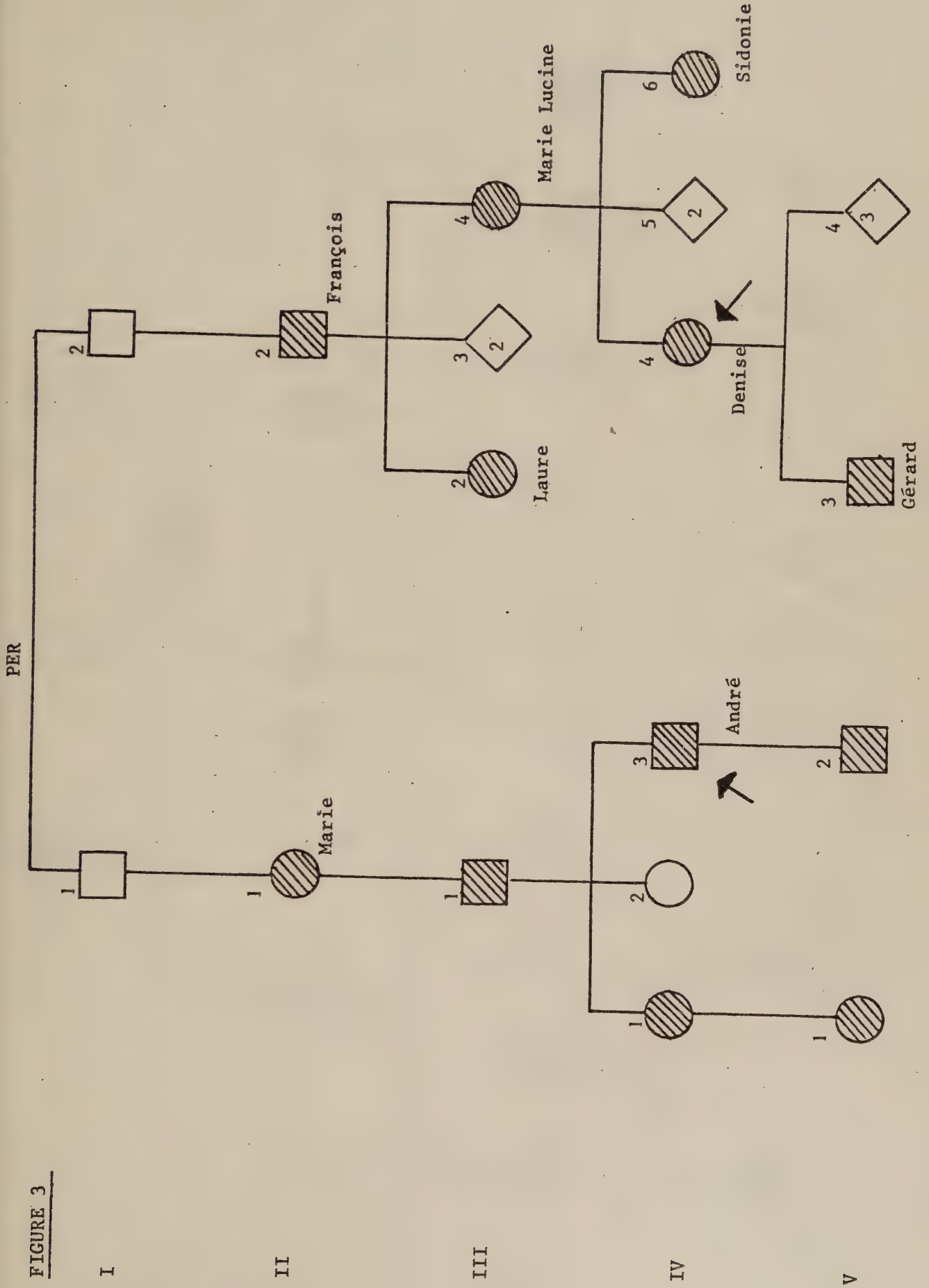


FIGURE 3

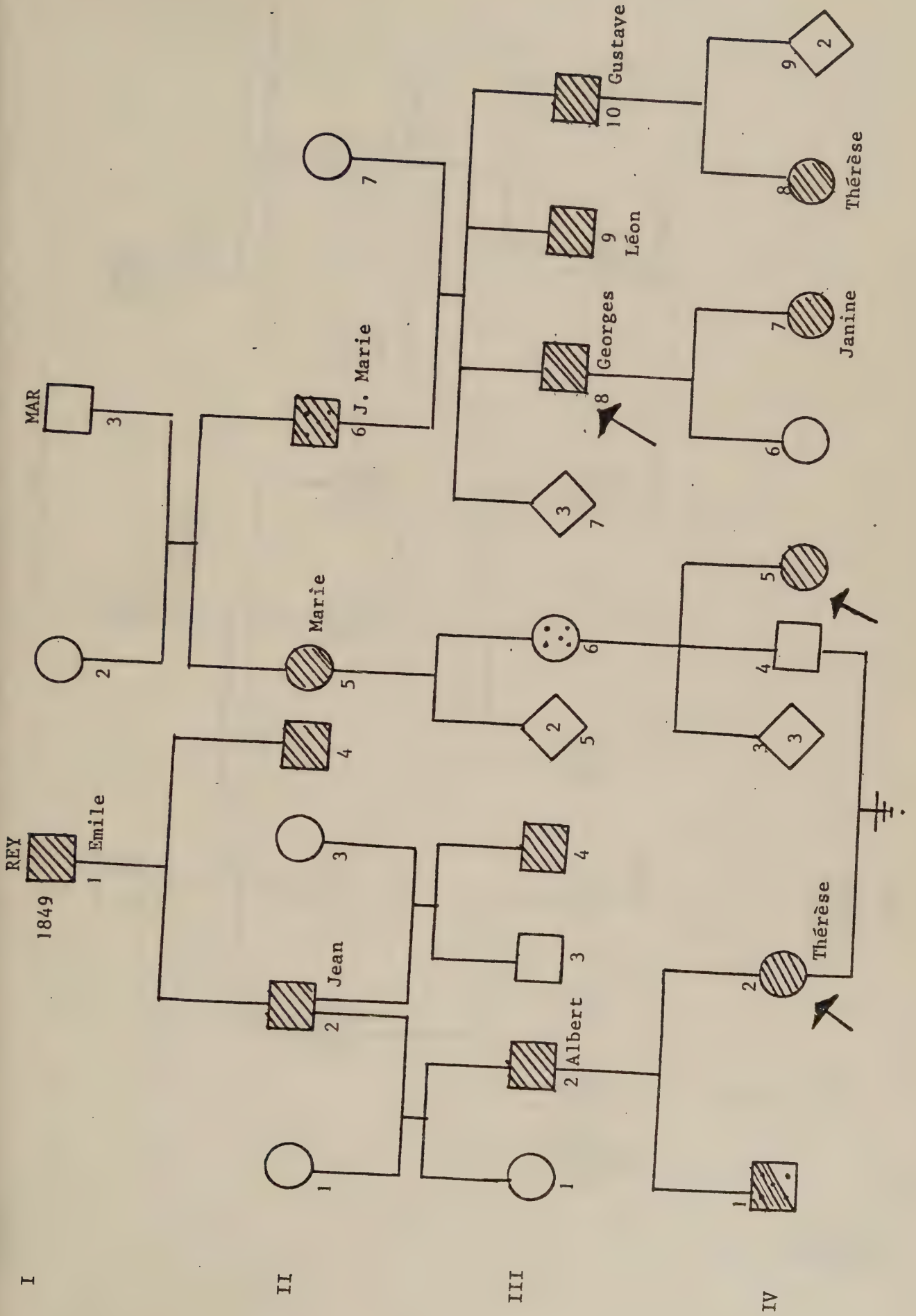
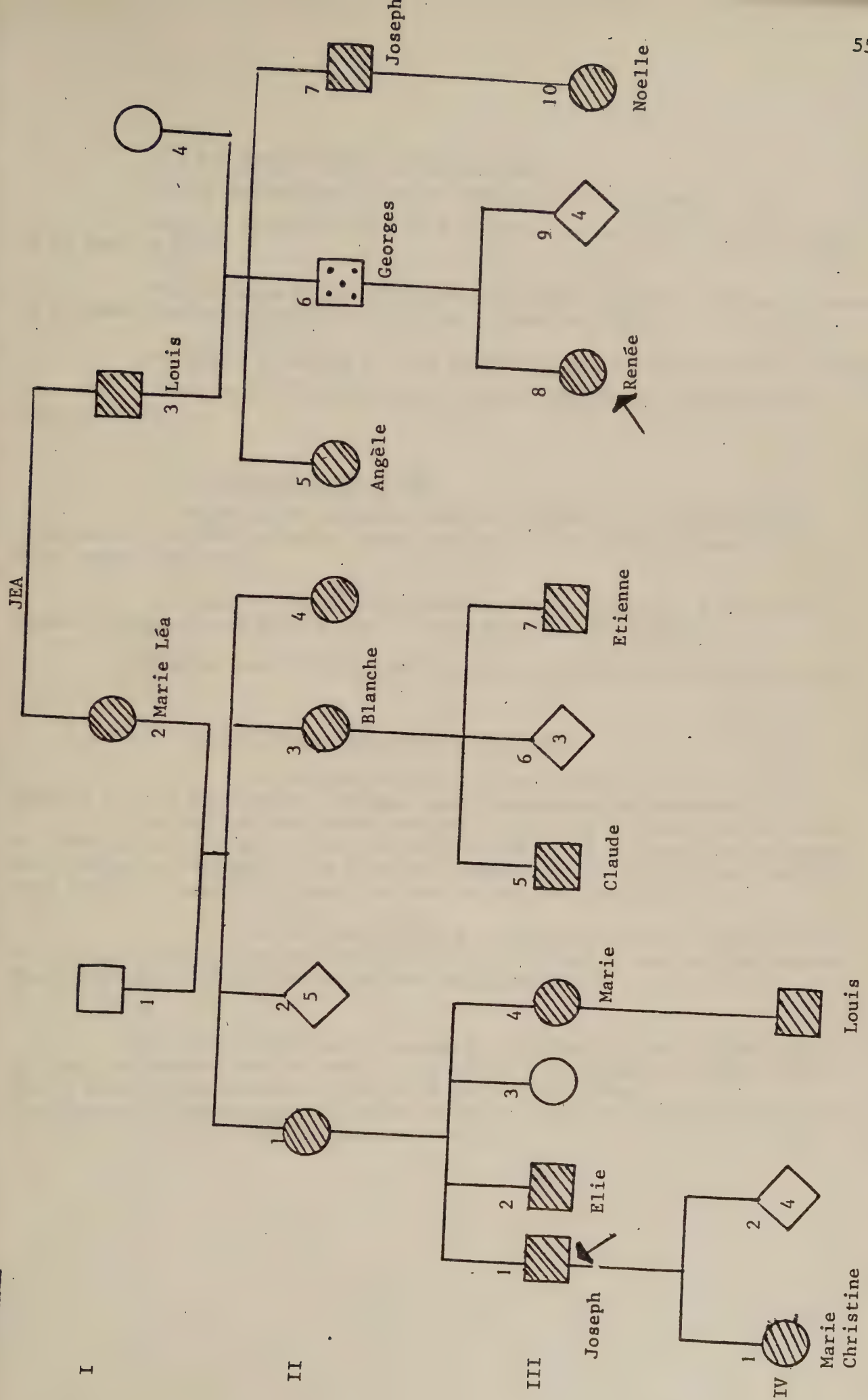


FIGURE 5



4°/ Les familles XVII, XVIII et XIX

BLA Anthelme Sujet I₃ de la famille XIX s'est marié 2 fois.

Avec sa première femme il a eu comme enfant Marie Virginie, sujet I₁ de la famille XVII.

Par ailleurs sa première épouse Jeanne Antoinette JAC est la soeur de l'épouse de Célestin BLA. sujet I₂ de la famille XVIII.

La figure 6 montre l'arbre généalogique avec 16 personnes atteintes.

Comme nous l'avons déjà dit, nous connaissons les ascendants jusqu'en 1700.

5°/ Les familles XX et XXI

Le sujet I₂ de la famille XX et le sujet I₁ de la famille XXI représentent la même personne Jean-Claude BLA. né en 1810 à Chezery et qui s'est marié deux fois.

La figure 7 montre la descendance de ce sujet qui a eu pour le moment 27 descendants atteints de la maladie de RENDU-OSLER.

Les ascendants de Jean-Claude BLA. nous sont connus jusqu'en 1700.

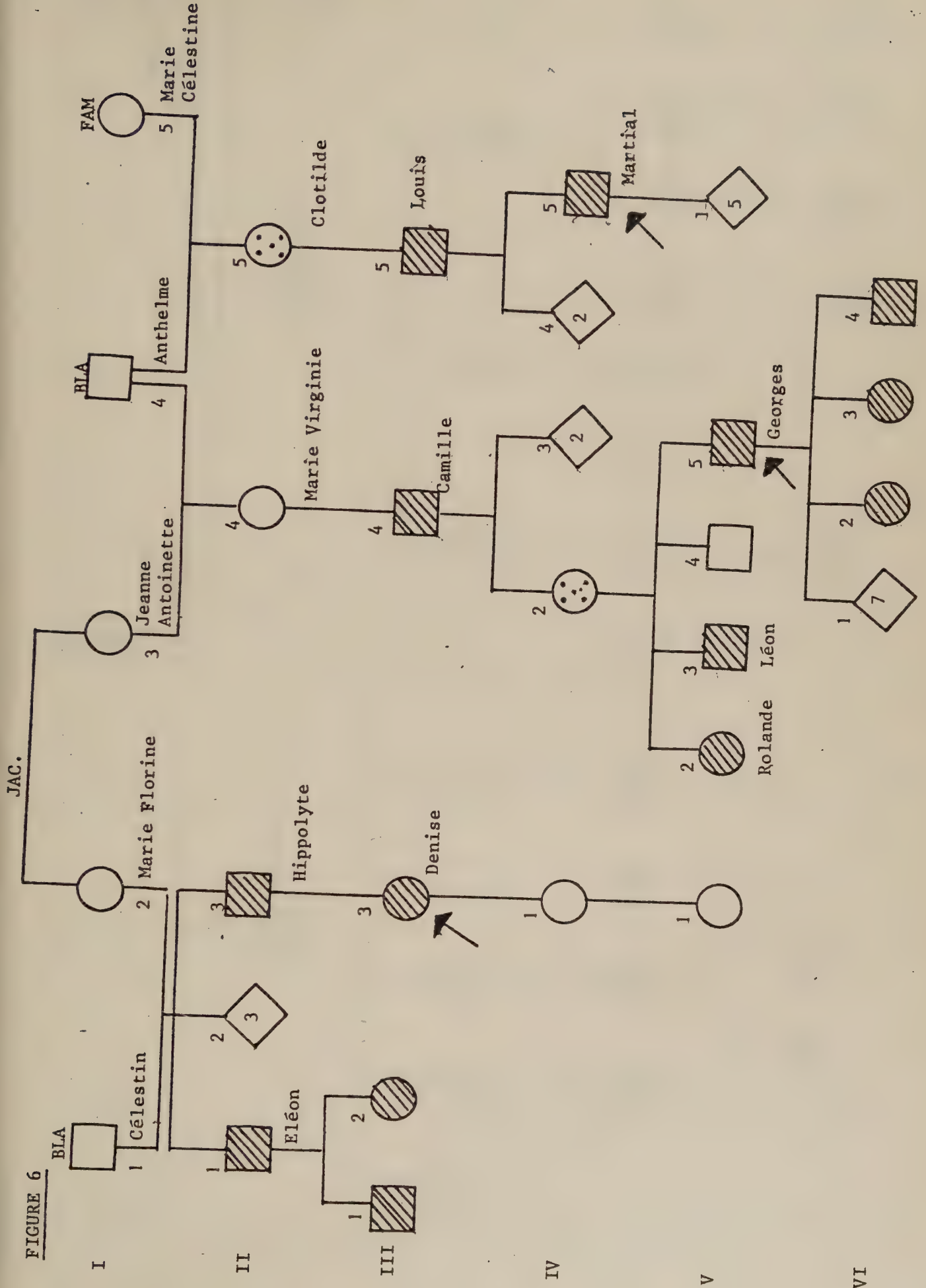
6°/ Les autres rapprochements éventuels

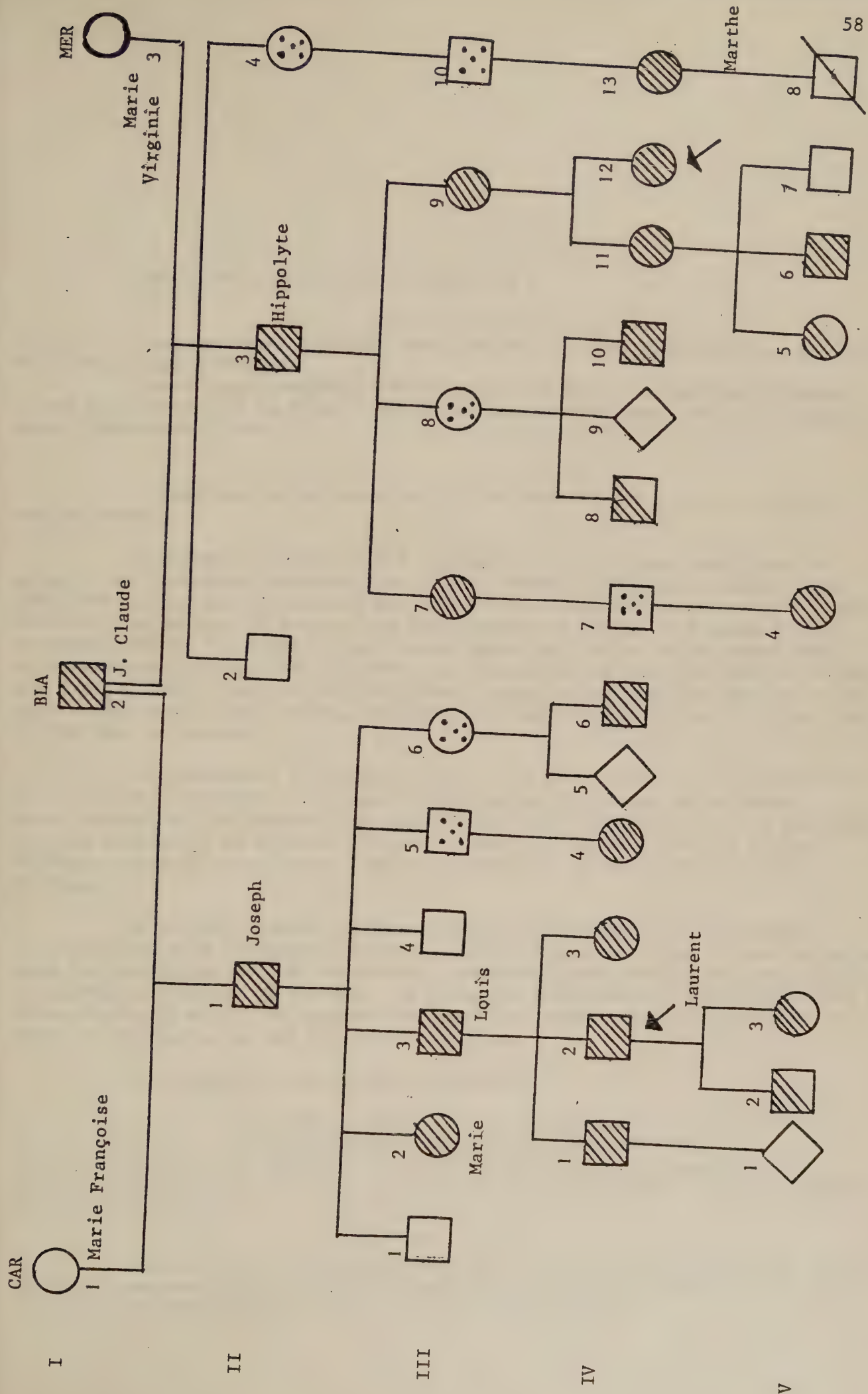
a) Toutes les familles originaires de Chezery, de la famille XV à la famille XXI ont dans leurs ascendants des homonymes.

En particulier Jean-Claude BLA. fondateur des familles XX et XXI et Anthelme BLA. fondateur des familles XVII, XVIII et XIX sont probablement des cousins au 4^e degré. Mais l'ancêtre commun, dont ils descendent, est né vers 1600 et la preuve de cette alliance n'est pas formelle.

b) La famille XII a un nom homonyme aux familles XIII et XIV, qui sont elles-mêmes déjà alliées. Toutes trois sont originaires de deux communes voisines (Les Moussières et Coyserettes).

En résumé, nous avons rassemblé dans deux vallées du bas Jura 21 familles transmettant le gène pathologique de la maladie de RENDU OSLER. Ces 21 familles regroupent 158 patients porteurs du gène. Les états civils permettent d'allier plusieurs familles les unes aux autres et au total il reste 14 familles encore "isolées".





Que faut-il penser de ces résultats ?

Dans sa thèse, MANIPOUD avait centré un foyer endémique dans un cercle de 25 km autour d'OYONNAX.

Notre étude restreint le domaine de ce foyer à 2 vallées distantes l'une de l'autre de 3 km à vol d'oiseau et dont les villages les plus éloignés sont distants de 15 km.

L'histoire de la population de ces deux vallées peut nous fournir une hypothèse.

L'Abbaye de Chezery a été fondée en 1140 et il est établi par la plupart des historiens notamment par l'Abbé LAUBEPIN (25) que la vallée était inhabitée auparavant. Les moines qui se sont installés ont fait venir des paysans savoyards et du pays de Gex en leur fournissant des terres en échange d'un fermage. Vers le 14e Siècle, dans chaque hameau qui existe actuellement dans la commune de Chezery : Noire Courbe, Les Mentières, La Fontaine Bénite, le Magras, une famille était établie. Nous retrouvons trace de ces familles dans les actes du 17e siècle où il est question des BLA. des Mentières, des BLA. de Noire Courbe ou des BLA. de Magras.

Le peuplement des Bouchoux s'est fait en majorité par les habitants de la vallée de Chezery qui se sont installés sur le plateau de La Pesse; cette commune n'a été séparée des Bouchoux qu'après 1800. Nous savons, par exemple que les ascendants de Monsieur DUR, époux de Melle GRE (famille IV) étaient 3 frères venus de la vallée de Chezery en 1680 qui se sont installés sur le plateau.

Pour les communes de Giron, Echallon, Belleydoux, les mouvements de population sont différents. Cette vallée était pauvre et les paysans partaient vers la Lorraine au mois de Septembre et redescendaient vers le Jura en peignant le chanvre de village en village. Ils passaient ainsi par les Bouchoux et dans les états civils il existe de nombreux mariages contractés entre des habitants de Giron ou d'Echallon et des filles des Bouchoux.

Une hypothèse vient ainsi à l'esprit :

Un ancêtre commun de toutes ces familles a habité Chezery et ses descendants soit sont restés à Chezery (familles XV à XXI) soit se sont installés aux Bouchoux (famille IV et famille XII à XIV) et ensuite par les mariages des filles des Bouchoux avec les peigneurs de chanvre, ils ont émigré à Giron ou Echallon.

Pour vérifier cette hypothèse, une étude plus poussée du point de vue démographique sera entreprise en liaison avec le centre de démographie de Lyon dans le cadre d'un mémoire de 3ème Cycle de Biologie Humaine.

La recherche se fera sur 2 plans distincts :

- amélioration des généalogies en essayant en particulier de remonter au-delà de 1700.
- étude des archives de l'Ain, et des archives de l'Abbaye de Chevigny à la recherche d'écrits faisant état de saignements de nez en 1600 ou 1700.

C O N C L U S I O N

La maladie de RENDU OSLER, décrite depuis bientôt un siècle est bien connue dans ses aspects cliniques et évolutifs. De nombreuses hypothèses persistent dans sa pathogénie, mais l'origine héréditaire de ses épistaxis est certaine.

La synthèse de données éparses recueillies dans les services lyonnais a permis de suggérer une origine géographique, qui trouve écho dans les constatations des médecins de la région d'Oyonnax.

Une enquête sur place, orientée par les médecins locaux sensibilisés à la maladie de RENDU-OSLER (utilité de l'Enseignement Post Universitaire), a pu établir la généalogie de 21 familles. Le caractère relativement bénin de la maladie et le déplacement de médecins enquêteurs ont facilité l'enquête familiale directe.

Enfin les démarches dans les mairies nous ont donné l'accès aux Registres d'Etat-Civil. Grâce à eux, 7 familles ont pu être regroupées lors d'une première approche empirique. Ce résultat très encourageant dans la recherche d'un ancêtre commun nous a convaincu de la nécessité d'une enquête démographique précise, la seule pouvant apporter par la reconstitution totale des familles de ces communes la preuve irréfutable de l'origine unique de gêne pathologique.

Le Président de la Thèse

Professeur J.M. ROBERT

Le Directeur de l'U.E.R. SUD-OUEST

Monsieur J.M. ROBERT

Vu et Permis d'Imprimer
Lyon, le 18 Juin 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Monsieur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E -----

- 1 - ANDRE (J.M.)
Les dysplasies vasculaires systématisées.
L'expansion scientifique française- Paris 1973

- 2 - BABINGTON
Hereditary épistaxis
The Lancet 1865, pp 362-368

- 3 - BEAN (W.W.B.)
Vascular spiders and related lesions of the skin
Springfield, Ch. Thomas 1958, 372 p.

- 4 - BLANCHET-CAPLOT (C.)
Maladie de RENDU OSLER et curiethérapie
Thèse Médecine Paris 1959, n° 49

- 5 - BRYAN (C.S.)
Hereditary hemorrhagic telangiectasia in a black family
Am. J. Dig. Dis - 1973, 18, pp 912-4

- 6 - BUFFET (C) - HUSSON (J.M.)
Foie et sclérodermie généralisée,
La Nouvelle Presse Méd. 1974, 3, pp 2701-2702

- 7 - CLAMETTE (L) - DEODATTI (F) - BEC (P)
La maladie de RENDU OSLER - A propos de 3 cas
Revue Otoneuro-ophtalm. 1958, 30, pp 220-222

- 8 - COHN (H.M.) - ROSENTHAL (F.F.)
Hereditary haemorrhagic telangiectasis and its relations to other inborn
vascular malformations.
Acta Haemat., 1948, I, pp 81-92

- 9 - COSENTINO (C.) - BERTRAND (J.L.) - TETE (R.)
 Maladie de RENDU OSLER et cirrhose hépatique avec réactions immunologiques positives.
 Sci. Med. 1972, III, pp 493-497

- 10- CROIZAT (L.) - REVOL (L.) - ROBERT (J.M.) - MANIPOUD (J.P.)
 Maladie de RENDU OSLER
 J. Med. Lyon, 1963, 44, pp. 979-1004

- 11- DAVIS (D.G.) - SMITH (J.L.)
 Retinal involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia
 Arch. Ophthal. 1971, 35, pp 618-623

- 12- DJINDJIAN (R.) - HURLT (M.) - REY (A) et HOUDART (R.)
 Angiomes spinaux dans la maladie de RENDU OSLER
 J. Neuro-radial, 1974, 1-4, pp 289-350

- 13- DOLOWITZ (D.A.) - RAMBO (O.W.) - STEPHENS (F.E.)
 Hereditary hemorrhagic telangiectasia
 Ann. Otol., 1953, 62, pp. 642-651

- 14- EHLERS (N) et al
 Hereditary central retinal angiopathy
 Acta Ophthm. (Kba), 1973, 51, pp 171-8

- 15- GIGNOUX (H) et al
 Traitement chirurgical des manifestations endonasales de la maladie de RENDU OSLER
 J. Med. Lyon 1970, 51, pp 1967-8

- 16- GOMES (M.R.) - BERRATA (P.E.) and DIWES (D.E.)
 Pulmonary Artérioveineux fistula and hereditary hemorrhagic telangiectasia
 A review and report of 35 Cases of fistula.
 Chest : 1963, 43, pp 449-55

- 17- HASHIMOTO (K) et al
 Hereditary hemorrhagic telangiectasia - An electron microscopic study
 Oral surg. 1972, 34, pp 751-68

- 18- HODGSON (H) - BURCHELL (H.B.) - GOD (C.A.) - GLACETT (O.T.)
 Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arterioveinous fistula
 New. Eng. J. Med. 1959, 262, pp 625-636

- 19 - JAHNKE (V.)
Ultrastructure of hereditary telangiectasia
Arch. Oto-laryngology - 1970, 91, pp 262-65

- 20 - KINDLER (W) and BODE (O.)
Osler's disease, pulmonary arterioveinous anevrysms and neurofibromatosis
A rare inhented combination of disease.
J. Laryng. Rhinol. 1973, 52-7, pp 509-514

- 21 - KIMURA (H.) and al
Pulmonary arterioveinous fistula associated with Osler's disease in a
nother and in a daughter
Jap. J. Thorax Dis. 1974, 12 (3), pp 137-44.

- 22 - KISSEL (P.) - ARNOULD (G.) - HARTEMANN (P.)
Lésions cérébrales dans l'angiomatose familiale de Rendu-Osler.
5 v International Neurological Cângress, Lisbon, 7-12 Septembre 1953
Alstracts, vol II, 49

- 23 - KISSEL (P.) and all.
HLA and hereditary hemorrhagic telangiectasia
Congrès HLA, Paris, Juin 1976

- 24 - LAMBERT (P.) - PIQUET (J.M.) - SINGER (CL.)
Angiomatose de Rendu-Osler
Lille Med, 1970, 15, 7, pp 1073-1075

- 25 - LAUBEPIN (M.)
Chezery, histoire et traditions
SCOP-SADAG - Bellegarde (01) - 1974

- 26 - LAURENT (G.)
Maladie de Rendu-Osler avec cirrhose
Thèse Med, Lyon, 1975

- 27 - LECLERC (F) and al
Fistule artérioveineuse pulmonaire et maladie de Rendu-Osler Weber
Pédiatrie, 1975, 30, p 88

- 28 - LEGER (L.) - BRAU (R.) - LEMAIGRE (C.)
Image acro-angiomateuse portale intrahépatique dans un cas de cirrhose
Presse Méd. 1968, 76, pp 1687-1690

- 29 - MAC CAFFERY (T.D.) et al.
Hereditary telangiectasia manifested as an gastrointestinal bleeding
without external visible telangiectasia.
Am. J. Gastro-enterol. 1975, 63 (4), pp 327-32

- 30 - Mc KUSICK
Hereditary hemorrhagic telangiectasia in "Inheritance in Man"
4e Edition Johns Hopkins (1975)
- 31 - MANIPOUD (J.P.)
Contribution à l'étude de la maladie de Rendu Osler
A propos de 37 observations.
Thèse Méd., Lyon, 1962
- 32 - MARTINI (G.A.)
Cirrhose hépatique dans la maladie de Rendu Osler
Rev. Méd. Chir. - Maladies du foie - 1959, 34, pp 241-246
- 33 - MENANTEAU (B.)
Aspects radiologiques des localisations pulmonaires, hépatiques et spléniques
de la maladie de Rendu Osler (à propos de 3 observations)
Thèse méd., Reims, 1969
- 34 - MERLEN (J.F.) et BENOIT (M.)
Biopsie de la pulpe digitale et caryotype
Rev. Prat. 1975, 25, pp 1967-1982
- 35 - MERRY (G.S.) - APPLETON (D.B.)
Spinal artery malformation in a child with hereditary hemorrhagic
telangiectasia
J. Neurosurg. 1976, 44 n° 5, pp 615-616
- 36 - MIKHAYLOV (T)
Epistaxis recidivante héréditaire
J. Génét. Hum. 1975, 23, 2, pp 111-122
- 37 - MOUNIER-KUHN (P.)
La maladie de Rendu Osler, maladie bronchique
Annales d'ORL, 1953, 70, 4, pp 191-195
- 38 - NEIMANN (N) - PIERSON (M.) - STEHLIN (S.) - TRIDON (P.) - MANCIAUX (M.)
Angiomatose de Rendu Osler et maladie du foie
Arch. Franç. Péd. 1958, 15, pp 51.
- 39 - OSLER (W.)
On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telan-
giectases of the skin and mucosous membranes
Bull. Johns - Hosp. 1901, 12, pp 333-337
- 40 - PICARD (L.) - ANDRE (J.M.) - DJINDJIAN (R.)
Angiographie hypersélective et embolisation des localisations ORL dans
la maladie de Rendu Osler
J. Neuro Radiol. 1974, 1 (4), pp 351-363

- 41 - PIERQUIN (B.)
La curiethérapie endonasale dans la maladie de RENDU OSLER
J. Radiol., Electro et Med. Nucl. 1957, 38, 7-8, pp 685-688
- 42 - RANNINGER (K.) - ODMAN (P.)
Angiographischer Nachweis multiples arteriovenösen Anastomosen in der Leber bei einem Patienten mit familiärer telangiectasia
Fortschr. Röntgenstr 1963, 93, pp 768
- 43 - RAUFT (K.) et al.
Arteriovenous aneurysms of the lung as a first manifestation of RENDU OSLER's disease.
Fortschr Geb. Röntgenstr. Nuklearmed 1974, 121 (6), pp 777-81
- 44 - RENDU (H.)
Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux
Gaz. Hop. (Paris) - 1896, 135, pp 322-326
- 45 - REYNOLDS (M.D.) et al.
Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasis - New syndrome
J. Med. 1971, 50, pp 302-312
- 46 - SAUNDERS (W.H.)
La télangiectasie héréditaire hémorragique : guérison des épistaxis par dermoplastie de la cloison.
J.A.M.A. 1960, 174 (5), pp 1972-73
- 47 - SINDOU (M.) et al.
Primary supratentorial intracerebral haematosis due to capillary vascular malformations.
Neuro chirurgia (Stuttg) 1974, 17 (3) pp 84-90
- 48 - SNYDER (C.H.) - DOAN (C.A.)
Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal ?
J. Lab. Clin. Med. 1944, 29, pp 1211-26
- 49 - STEIGER (R)
Ergebnisse der Untersuchung einer grossen hennischen Sippe mit telangiectasia haemorrhagica hereditaria Osler -
Schweiz. Med. Vers., 1945, 75, pp 73-78
- 50 - SUSSMANN (E.B.) et al.
Hereditary haemorrhagic telangiectasia. A case with hepatocellular carcinoma and acquired hepatocerebral degeneration.
Arch. Pathol. 1975, 99 (2), pp 95-100

- 51 - SZIGETI - ZÉVAL
Ocular manifestations of Osler Rendu disease and their therapy
Orv. Hetil. 1972, 113, pp 2362-3
- 52 - TERRACOL (J.) - GUERRIER (Y.) - CAMPS (F.)
Essai de pathogénie de la maladie de RENDU OSLER
La perturbation des circulations locales
Comm. au Congrès Français d'ORL - 1955, pp 301-307.
- 53 - TETE (R.) - TEULIERES (J.P.) - VACHON (A.) - LAURENT (G.)
Maladie de RENDU OSLER, télangiectasies, manifestations et complications
hépatiques. Liens de parenté avec le C.R.S.T. syndrome.
Société de Gastro-Entérologie - A paraître.
- 54 - THIERS (R.) - MOULIN (G.) - ROUHANI (A.)
Les angiomes et les télangiectasies dans les sclérodermies
(à propos de 5 cas du soit disant C.R.S.T. syndrome)
Lyon Med. 1967, 217, pp 1267-71
- 55 - THOMAS (M.L.) et al.
Hereditary haemorrhagic telangiectasia of the liver demonstrated angiographi-
cally.
Acta Radiol. (Stockh.) 1974, 15 (4), pp 433-8
- 56 - THOMAS (M.L.) et al.
Cerebral hereditary haemorrhagic telangiectasia demonstrated angiographi-
cally
Australas Radio. 1975, 19 (2), pp 140-4
- 57 - THOMAS (J.R.)
Osler's disease with a dissecting anevrysm of the aorta.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1965, 116, pp 277-82
- 58 - TIURIKOV (A.)
Eye lesions in RENDU OSLER disease
Oftalm. Zh - 1974, 29 (7), pp 551-552
- 59 - UCHIAGAMA (M.) et al.
A case of Osler's disease with severe anemia due to gastro-intestinal
hemorrhage
Jpn. J. Clin. Med. 1974, 32 (9) pp 2971-7
- 60 - VAN BOGAERT (L.)
Angiomatose hémorragique héréditaire avec hépatosplénomégalie.
Bull. Soc. Med. Paris 1935, 33, pp 1572-1581

- 61 - VON RAD (M.) et al.
Spontaneous carotid cavernous fistula in a case of hereditary
hemorrhagic telangiectasia
J. Neurol. 1975, 209 (3), pp 237-42
- 62 - WALLER (J.D.) - GREENBERG (J.H.) - LEWIS (C.W.)
Hereditary haemorrhagic telangiectasia with cerebrovascular malformations
Arch. Derm. 1976, 112, n° 1, pp 49-52
- 63 - WINTERBAUER (R.H.)
Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous
calcinosis : a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia.
Bull. Johns Hopk Hosp. 1964, 114 pp 361.
- 64 - WINTROBE (M.M.)
Clinical hematology
Lea and Feliger Edit. - Philadelphia 1951.

